

**KORELASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS,
HEMOGLOBIN, SATURASI OKSIGEN DAN
KOMORBID DENGAN KADAR LAKTAT PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM TERMINAL**

KARYA AKHIR

**Diajukan Guna Melengkapi Tugas
dan Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan
Dalam Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam**



**Penyusun :
Dr. Iqbal Lahmadi
NIM. 0640702010-02**

**Pembimbing :
Prof. Dr. Djoko W Soeatmadji, SpPD-KEMD
Dr. Nursamsu, SpPD-KGH**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS-I) Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSU Dr. Saiful Anwar
Malang-Indonesia
2011**

**KORELASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS,
HEMOGLOBIN, SATURASI OKSIGEN DAN
KOMORBID DENGAN KADAR LAKTAT PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM TERMINAL**

KARYA AKHIR

Diajukan guna Melengkapi Tugas dan Untuk
Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam Memperoleh
Gelara Dokter Spesialis Penyakit Dalam



Penyusun :

Dr. Iqbal Lahmadi

NIM. 0640702010-02

Pembimbing :

Prof. Dr. Djoko W Soeatmadji, SpPD-KEMD

Dr. Nursamsu, SpPD-KGH

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS-I) Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSU Dr.Saiful Anwar
Malang-Indonesia
2011**



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS-I)
ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIBRAW-RSU Dr. SAIFUL ANWAR
Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111
Telp/Fax. (0341) 357663. e-mail : interne_rssa@yahoo.com

LEMBAR PENGESAHAN PENELITIAN KARYA AKHIR

” Korelasi laju filtrasi glomerulus, hemoglobin, saturasi oksigen dan komorbid terhadap kadar laktat pasien PGK stadium terminal ”

Diajukan Dalam Melengkapi Tugas dan
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam Memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam

Disusun oleh :

Dr. Iqbal Lahmadi
NIM. 0640702010-02

Menyetujui :

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Prof. Dr. Djoko W Soeatmadji, SpPD-KEMD
NIP. 19440923 197412 1 001

Dr. Nursamsu, SpPD-KGH
NIP. 19680813 200312 1 001

Mengetahui :

KPS Ilmu Penyakit Dalam
FK Universitas Brawijaya-RSU Dr. Saiful Anwar Malang

Prof. DR. Dr. H. Harjono Achmad, SpPD-KGEH
NIP. 194502121977021001

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kehadiran Allah swt atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir di bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Penelitian dengan judul "**Korelasi laju filtrasi glomerulus, hemoglobin, saturasi oksigen dan komorbid terhadap kadar laktat pasien penyakit ginjal kronis stadium terminal**" ini kami susun sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS-I) Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Penyelesaian karya akhir dan pendidikan kami ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terima kasih & penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini, terutama kepada:

Prof. Dr. Djoko Wahono Soeatmadji, SpPD-KEMD dan Dr. Nursamsu, SpPD-KGH sebagai pembimbing penelitian yang selalu memberikan arahan, koreksi dan motivasi terutama tentang pengetahuan statistik sehingga kami berhasil menyelesaikan karya akhir ini.

Prof. DR. Dr. Harijono Achmad, SpPD-KGEH sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Dr. Gatoet Ismanoe, SpPD-KPTI sebagai Kepala SMF dan Kepala Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam serta Dr. Putu Moda Arsana, SpPD-KEMD sebagai Sekretaris Program Studi yang telah memberikan

kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di Universitas Brawijaya Malang serta terus menerus mendorong mempercepat masa studi kami serta membimbing selama kami berada dalam program pendidikan.

Para guru besar kami, Prof. DR. Dr. Handono Kalim, SpPD-KR, Prof. DR. Dr. Achmad Rudijanto, SpPD-KEMD dan Prof. DR. Dr. Djanggan Sargowo, SpPD, SpJP(K) atas masukan, dukungan serta saran dalam menyelesaikan karya akhir ini

Seluruh guru kami, para supervisor dibagian Ilmu Penyakit Dalam RS Dr. Saiful Anwar Malang yang telah mendidik kami selama menempuh pendidikan dibagian Ilmu Penyakit Dalam Universitas Brawijaya Malang, yang dengan penuh kesabaran membimbing, mengarahkan dan memperluas wawasan kami dibidang Ilmu Penyakit Dalam serta telah memberikan masukan terhadap penelitian ini.

Dr. Mulyadi Wongso, SpPD, Dr. Didik Arief S, dr. Aries Dwi L dan Dr. Hendarto yang telah memberikan semangat luar biasa kepada kami untuk bisa menguasai ilmu statistik dan aplikasi SPSS yang sangat membantu dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Seluruh pasien penyakit ginjal kronis atas kesediaannya menjadi subyek penelitian dan semua pasien yang bersedia diperiksa dan dirawat selama penulis menempuh pendidikan.

Istriku tercinta Zaenab Mahfuz, anak-anakku tersayang Nadia, Shahnaz dan Tsamara Iqbal, serta orang tua kami yang dengan penuh pengertian, kesabaran, cinta, bersedia berkorban atas segalanya selama penulis menempuh pendidikan spesialis penyakit dalam.

Teman-teman seperjuangan PPDS-IPD Universitas Brawijaya Malang, terima kasih atas kerjasama, bantuan dan dorongan semangatnya selama penulis menempuh pendidikan.

Akhirnya kepada semua pihak serta teman sejawat yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang dengan sukarela membantu dan memberikan semangat selama masa pendidikan, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga. Semoga Allah swt senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita sekalian, Amin.

Malang, September 2011

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang: Hiperlaktatemia dapat terjadi pada pasien PGK, dan dapat dijadikan indikator buruknya perfusi dan oksigenasi ke jaringan. Salah satu cara mengatasinya adalah dengan HD. Hiperlaktatemia sering dikaitkan dengan kondisi lainnya syok, sepsis, asidosis, anion gap, anemia serta komorbid, sehingga hal tersebut dapat pula mempengaruhi perubahan kadar laktat pasca HD. Diduga selain berhubungan dengan membaiknya nilai LFG, kadar laktat pasca HD juga berhubungan dengan kadar Hb, saturasi oksigen, dan faktor komorbid

Tujuan: Membuktikan adanya korelasi laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan komorbid dengan kadar laktat pasca HD, mengetahui derajat keeratannya, serta menentukan *estimasi* kadar laktat dengan menggunakan faktor-faktor tersebut.

Metode: Diteliti 43 subyek dengan diagnosis PGK stadium terminal yang menjalani HD pertama di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Subyek dievaluasi kadar laktat pre dan pasca HD, nilai LFG, kadar Hb, saturasi O₂ dan komorbid untuk mengetahui korelasinya, serta menentukan estimasi kadar laktat berdasar parameter tersebut.

Hasil: Terdapat korelasi bermakna antara kadar laktat pasca HD pertama dengan gabungan nilai LFG, kadar Hb, saturasi O₂ dan komorbid ($p=0,000$) dengan derajat keeratan tinggi (multipel $R=0,747$). Yang berpengaruh bermakna terhadap kadar laktat pasca HD pertama adalah kadar Hb ($p=0,000$) dan nilai LFG ($p=0,006$). Persamaan regresi untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama adalah $\text{kadar laktat} = 3,719 - 0,196 (\text{Hb}) - 0,053 (\text{LFG})$.

Kesimpulan: Terdapat korelasi bermakna antara kadar laktat pasca HD pertama dengan kadar Hb, saturasi O₂, nilai LFG dan komorbid dengan derajat keeratan yang tinggi. Kombinasi kadar Hb dengan nilai LFG adalah yang paling baik untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama pasien PGK.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronis, laktat, hiperlaktatemia, hemodialisa.

ABSTRACT

Background: Hyperlactatemia can occur in ESRD patients, and can be used as indicators of inadequately tissues perfusion and oxygenation. One of ways around is to HD. Hyperlactatemia often associated with other conditions such as shock, septic, acidosis, anion gap, anemia and comorbid, so that it can also affect change in lactic acid levels after HD. Presumably besides associated with the value of GFR recovery, lactic acid levels after HD is also associated with Hb level, O₂ saturation and comorbid.

Objectives: This study was to proving the correlation existence between GFR, Hb level, O₂ saturation and comorbid with lactic acid levels after HD, knowing the closeness degree and determine the estimation of lactic acid levels by using those factors.

Patient and Methods: Examined 43 subjects with a diagnosis of ESRD which undergoing first HD at Malang Saiful Anwar general hospital. Subjects were evaluated on the before lactic acid levels and after HD, the value of GFR, Hb level, O₂ saturation and comorbidities to know the correlation, as well as determining an level estimation of lactate based on those parameters.

Results: There is significant correlation between lactic acid level after the first HD with combinations value of GFR, Hb level, O₂ saturation and comorbidities ($p=0,000$), with a high degree of closeness (multiple $R=0,747$). A significant effect on levels of lactic acid after the first HD is Hb level ($p = 0.000$) and the value of GFR ($p = 0.006$). Regression equation to predict the lactic acid levels after the first HD is $\text{lactate} = 3.719 - 0.196 (\text{Hb}) - 0.053 (\text{GFR})$

Conclusions: There is a significant correlation between lactic acid levels after the first HD with Hb level, O₂ saturation, the value of GFR and comorbid with a high degree of closeness. The combination of Hb level with the value of GFR is the best to predict lactic acid levels after the first HD in ESRD patients.

Keywords: End-State Renal Disease, lactic acid, hyperlactatemia, hemodialyse

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan Karya Akhir	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR DAN GRAFIK	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	5
1.4.1 Manfaat akademik	5
1.4.2 Manfaat klinis	5
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN	6
2.1 Metabolisme asam laktat	6
2.2 Produksi laktat	12

2.2.1	Produksi Laktat Secara Anaerob.....	12
2.2.2	Produksi Laktat secara Aerob	15
2.3	Transport Laktat	16
2.4	Klirens Laktat	17
2.5	Pengaruh Keseimbangan Asam Basa	19
2.5.1	Suasana asam.....	19
2.5.2	Suasana basa.....	19
2.5.3	Suasana asam kuat.....	19
2.5.4	Disosiasi konstan	20
2.5.5	Peran pH terhadap kinerja enzim dalam tubuh.....	21
2.6	Hubungan Hiperlaktaremia dan Asidosis Laktat.....	26
2.6.1	Definisi dan Klasifikasi Hiperlaktatemia	26
2.6.2	Definisi Asidosis Laktat.....	27
2.6.3	Klasifikasi Asidosis Laktat	27
2.6.4	Etiologi Asidosis Laktat.....	29
2.6.5	Patogenesis asam laktat.....	31
2.7	Interpretasi Hiperlaktatemia	36
2.7.1	Laktat untuk deteksi hipoperfusi jaringan.....	36
2.7.2	Peningkatan laktat sebagai adaptasi terhadap hipoksia.....	37
2.7.3	Kadar Laktat Darah sebagai Prediktor Prognosis Pasien Kritis	40
2.8	Pengukuran Laktat Darah	44
2.9	Pengaruh Dialisis terhadap Perubahan Kadar Laktat	46

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS ..	48
3.1 Kerangka teori	48
3.2 Kerangka konsep	49
3.3 Hipotesis	49
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	50
4.1 Desain Penelitian	50
4.2 Populasi	50
4.3 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	50
4.4 Tempat dan waktu penelitian.....	50
4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi	51
4.6 Identifikasi variabel	51
4.7 Definisi operasional.....	51
4.8 Cara kerja.....	54
4.8.1 Pemeriksaan penderita	54
4.8.2 Prosedur pemeriksaan spesimen penelitian	55
4.8.3 Prosedur pengambilan sampel darah vena	55
4.8.4 Prosedur pengambilan sampel darah arteri	56
4.9 Kerangka kerja penelitian.....	57
4.10 Analisa statistik	58
BAB V HASIL PENELITIAN	59
5.1 Karakteristik sampel.....	59
5.2 Korelasi kadar laktat dengan kelompok variabel	61
5.3 Korelasi kadar laktat dengan semua kelompok variabel	63
5.4 Korelasi LFG, Hb, saturasi O ₂ dan komorbid dengan kadar laktat..	65

BAB VI PEMBAHASAN.....	68
6.1 Perbandingan kadar laktat pre dan pasca HD.....	68
6.2 Korelasi kadar laktat dengan LFG.....	70
6.3 Korelasi kadar laktat dengan komorbid.....	71
6.4 Korelasi kadar laktat dengan Hb dan saturasi O ₂	71
6.5 Korelasi gabungan semua variabel dengan kadar laktat pasca HD.	73
6.6 Kelemahan penelitian	75
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	77
7.1 Simpulan.....	77
7.2 Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN.....	83

DAFTAR GAMBAR DAN GRAFIK

Gambar 2.1	Metabolisme laktat dan piruvat.....	7
Gambar 2.2	Keterlibatan organ-organ tubuh pada siklus Cory.....	8
Gambar 2.3	Jalur Laktat pada kondisi normoksia.....	9
Gambar 2.4	Produksi laktat melalui aktivitas enzim <i>lactate dehydrogenase</i> ...	9
Gambar 2.5	Mekanisme hipoksia akibat akumulasi laktat.....	12
Gambar 2.6	Laktat sebagai salah satu substrat glukoneogenesis.....	14
Gambar 2.7	Transport laktat.....	17
Gambar 2.8	Mekanisme produksi dan eliminasi laktat.....	18
Gambar 2.9	Skala derajat keasaman.....	20
Gambar 2.10	Perbedaan <i>Lock and Key Theory</i> dan <i>Induced Fit Theory</i>	22
Gambar 2.11	Teori <i>positive-feedback mechanism operating</i> untuk menurunkan pH sistemik pada kondisi Asidosis Laktat yang berat.....	33
Gambar 2.12	Interpretasi dari hiperlaktatemia. Konsentrasi laktat darah merupakan hasil dari keseimbangan antara produksi laktat dan klirens laktat.....	35
Gambar 2.13	Peningkatan produksi laktat selama kondisi hipoksia.....	37
Gambar 2.14	Ketidakseimbangan antara suplai dan konsumsi oksigen memicu kegagalan energi.....	40
Gambar 2.15	Hiperlaktatemia meningkatkan risiko kematian.....	43
Gambar 3.1	Patofisiologi timbulnya asidosis laktat pada Penyakit Ginjal Kronis.....	48
Gambar 3.2	Kerangka konsep penelitian.....	49

Gambar 4.1	Kerangka kerja penelitian.....	57
Gambar 5.1	Diagram pengumpulan data sampel.....	59
Gambar 5.2	Perbandingan kadar laktat pre dan pasca HD.....	61
Gambar 5.3	Grafik pasien dengan kenaikan kadar laktat pasca HD.....	62
Gambar 5.4	Grafik penurunan kadar laktat sebagian besar sampel pasca HD.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi asidosis laktat.....	28
Tabel 2.2	Penyebab Asidosis Laktat.....	30
Tabel 2.3	Penyebab Asidosis Laktat kongenital.....	30
Tabel 2.4	Pengaruh kondisi asam-basa terhadap metabolisme laktat.....	34
Tabel 2.5	Kadar laktat darah normal.....	45
Tabel 5.1	Data karakteristik pasien PGK.....	60
Tabel 5.2	Korelasi kadar laktat dengan beberapa variabel penelitian.....	63
Tabel 5.3	Hasil regresi linier multipel.....	65
Tabel 5.4	Persamaan untuk memprediksi perubahan kadar laktat berdasar kombinasi variabel.....	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Keterangan Laik Etik (<i>Ethical Clearance</i>).....	83
Lampiran 2	Informasi Penelitian	84
Lampiran 3	Informed Concern (Lembar Persetujuan Penelitian)	85
Lampiran 4	Data hasil penelitian	86
Lampiran 5	Karakteristik dasar sampel.....	91
Lampiran 6	Uji korelasi bivariat Pearson.....	96
Lampiran 7	Uji normalitas	97
Lampiran 8	Hasil uji regresi linier multiple (multivariate analysis)	101
Lampiran 9	Waktu penelitian dan biaya	102

DAFTAR SINGKATAN

PGK	Penyakit Ginjal Kronis
LDH	Lactate Dehydrogenase
NAD	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADH	Nicotinamide Adenine Dehydrogenase
L/P	rasio Laktat dibanding Piruvat
ATP	Adenosine Triphosphate
ADP	Adenosine Diphosphate
PFK	Phosphofructokinase
DO ₂	Delivery Oxygen
VO ₂	Oxygen Consumption
KAD	Ketoacidosis Diabeticum
ARV	Anti Retro Viral
TCA	Tricarboxylic Acid
MCT	Monocarboxylate Transporter
K _a	Disosiasi konstan
BNIP3	BCL 2/adenovirus E1B 19kDa-interacting protein 3
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
PPOK	Penyakit Paru Obstruksi Kronis
PPV	Positive Predictive Value
NPV	Negative Predictive Value
RRT	Renal Replacement Therapy
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus

O ₂ sat	Oxygen Saturation
AG	Anion Gap
IMT	Indeks Massa Tubuh
GDA	Glukosa Darah Acak
HD	Hemodialisa
CXR	Chest X-Ray
EKG	Elektrokardiografi

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketidakcukupan pasokan oksigen ke dalam sel sebagai akibat sekunder dari perfusi yang buruk (hipoperfusi) berperan pada terjadinya disfungsi organ, dimana keadaan ini sering dihubungkan dengan suatu kondisi asidosis dan peningkatan kadar laktat darah.[1, 2] Asidosis terjadi akibat peningkatan produksi asam, kehilangan alkali, ataupun penurunan ekskresi asam oleh ginjal. Pasien-pasien dengan gangguan metabolisme laktat dilaporkan secara signifikan terkait dengan makin berat derajat sakitnya. Meningkatnya angka mortalitas pasien-pasien dengan perawatan di rumah sakit seiring dengan tingginya kadar asam laktat.[3]

Tidak ada gambaran klinis khas yang dapat menunjukkan indikasi terjadinya asidosis laktat, lebih tergantung pada etiologi yang mendasari. Riwayat perjalanan penyakitnya seperti penyakit akut atau kronis, penggunaan obat-obatan maupun interaksi yang berpotensi menimbulkan asidosis laktat harus digali dengan teliti.[4] Dan sampai saat ini masih belum ada parameter yang tepat untuk dipergunakan sebagai indikator adanya kondisi hipoperfusi jaringan serta memprediksikan *outcome* atau prognosis pasien-pasien dalam kondisi kritis.[5] Adanya perubahan pada denyut jantung, tekanan darah, perfusi kulit dan produksi urine telah lama digunakan untuk mendeteksi adanya hipoperfusi jaringan, tetapi parameter ini dianggap kurang sensitif oleh karena seringkali perubahan secara

klinis belum terjadi saat tubuh sudah mengalami hipoperfusi dan hipoksia jaringan.[1, 5]

Pasien dengan kadar laktat tinggi dengan $\text{pH} < 7,35$ hampir selalu dijumpai pada penyakit dengan kondisi berat dan memiliki prognosis buruk, dengan angka mortalitas mencapai 75%. Angka rata-rata harapan hidup pasien dengan asidosis laktat disertai syok adalah 28 jam, 56% diantaranya mampu bertahan hanya dalam waktu 24 jam dan 17% diantaranya bertahan hidup, hampir setengahnya menunjukkan kegagalan multi organ. Kelangsungan hidup juga berkorelasi dengan tingginya tekanan darah sistolik. Pasien dengan tekanan darah sistolik kurang dari 90 mmHg memiliki tingkat kelangsungan hidup 12,5% dibandingkan pasien yang dengan tekanan sistolik diatas 90 mmHg memiliki tingkat kelangsungan hidup 55% dalam 72 jam.[4]

Dalam sebuah penelitian observasional, disebutkan bahwa mortalitas yang lebih tinggi didapatkan pada pasien dengan asidosis laktat, yaitu mencapai 56% dibandingkan dengan metabolik asidosis yang prosentasenya mencapai 39%.[6] Sebuah model regresi dari suatu penelitian juga berhasil mengidentifikasi bahwa kadar laktat serum, anion gap serta usia dapat dijadikan sebagai prediktor independen untuk mortalitas.[7]

Studi lain berhasil menyimpulkan bahwa koreksi terhadap hiperlaktemia dikaitkan dengan penurunan morbiditas dan mortalitas, dimana pasien-pasien dengan kadar asam laktat darah lebih besar dari 2 mmol/L yang menetap lebih dari 24 jam, morbiditasnya hampir mencapai 70%.[8] Hal ini menjadi alasan bahwa kadar asam laktat dapat dijadikan indikator buruknya prognosis akibat penyakit yang mendasarinya.[9] Banyak proses yang bisa mempengaruhi kadar

asam laktat, dan sebagian besar peneliti menyetujui bahwa peningkatan kadar asam laktat darah merupakan parameter yang paling sensitif berkaitan dengan meningkatnya risiko angka kesakitan dan kematian.[10-12]

Peningkatan kadar asam laktat juga dapat ditemukan pada pasien-pasien dengan kegagalan fungsi organ vital, seperti pasien dengan Penyakit Ginjal Kronis (PGK). Pada PGK, patofisiologi dan mekanisme timbulnya asidosis laktat akan berimplikasi pada berlebihnya produksi asam laktat,[13] dan seperti disebutkan diatas, disini peneliti mencoba mencari adanya faktor lain yang turut berperan terhadap perubahan kadar asam laktat.

Data-data mengenai pengaruh hemodialisa pada pasien PGK terhadap kadar asam laktat masih sangat terbatas. Di satu sisi, hemodialisa diharapkan dapat memperbaiki fungsi ginjal sehingga kondisi asidosis yang hampir selalu didapati pada pasien PGK dapat diatasi sehingga produksi asam laktat dapat ditekan. Tetapi di sisi lain, laktat eksogen pada cairan dialisis dapat meningkatkan kadar laktat darah.[14] Sedangkan faktor-faktor lain yang terkait dengan perubahan kadar asam laktat pre dan pasca hemodialisa pada pasien PGK, belum pernah dipublikasikan.

Untuk itulah penelitian ini dibuat guna menilai faktor-faktor apa saja yang berperan terhadap perubahan kadar asam laktat darah, dalam hal ini peneliti menilai pasien-pasien PGK yang menjalani hemodialisa pertama kali, lalu dikaitkan dengan perubahan kadar asam laktat pre dan pasca hemodialisa.

1.2 Rumusan Masalah :

- Apakah ada korelasi antara laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya faktor komorbid dengan kadar asam laktat pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium terminal setelah menjalani hemodialisa pertama?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

- ❖ Mengetahui korelasi laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya faktor komorbid dengan kadar asam laktat pasien penyakit ginjal kronis stadium terminal setelah menjalani hemodialisa pertama.

1.3.2 Tujuan khusus:

- ❖ Membuktikan adanya korelasi laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya faktor komorbid dengan kadar asam laktat pasien penyakit ginjal kronis stadium terminal setelah menjalani hemodialisa pertama.
- ❖ Mengetahui besar korelasi korelasi laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya faktor komorbid dengan kadar asam laktat tersebut.

- ❖ Menentukan *estimasi* kadar asam laktat menggunakan variabel korelasi laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya faktor komorbid.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Membuktikan adanya keterkaitan laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya faktor komorbid dengan kadar asam laktat pasien penyakit ginjal kronis stadium terminal setelah menjalani hemodialisa pertama.

1.4.2 Manfaat Klinis:

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar pentingnya melakukan prevensi dini terhadap peningkatan kadar asam laktat dengan melakukan koreksi atau terapi pada abnormalitas yang ditemukan pada pasien penyakit ginjal kronis yang akan menjalani hemodialisa pertama.

BAB II

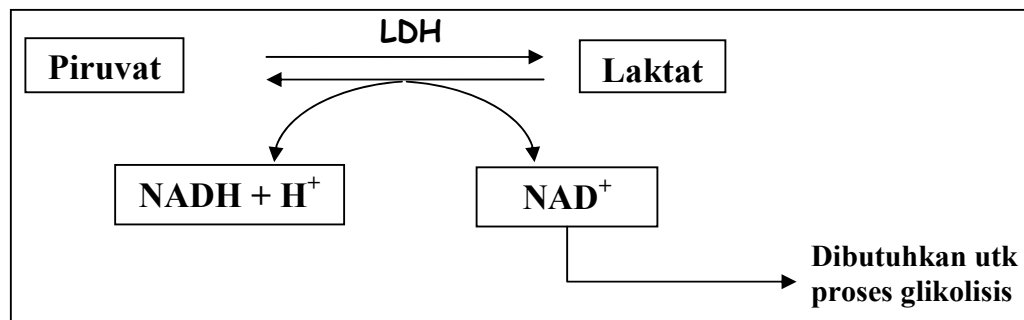
TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Metabolisme Laktat

Asam laktat adalah produk sampingan dari akhir sebuah glikolisis serta dapat diproduksi oleh semua sel.[15, 16] Produksinya dapat mencapai kurang lebih 1.300-1.400 mmol/ hari dengan kadar normal dalam darah berkisar antara 0,4-1,2 mmol/L.[4, 17] Kadar tersebut masih dipengaruhi oleh kecepatan produksi serta banyaknya yang digunakan di berbagai organ penting, dimana kadarnya dalam darah akan dipertahankan dibawah 2 mmol/L.[4] Hati merupakan organ utama tempat metabolisme asam laktat, yaitu sekitar 40% dari asam laktat yang diproduksi dalam keadaan basal, sedangkan penggunaan lainnya oleh ginjal sebesar 10-30%. Stabilitas kadar asam laktat dalam keadaan basal merupakan gambaran keseimbangan antara produksi dan penggunaan asam laktat.[16]

Hampir semua jaringan dapat memproduksi asam laktat, mulai dari otot skeletal, otak, eritrosit, dan ginjal bagian medula serta usus halus yang merupakan sumber utama asam laktat.[4, 16] Asam laktat ini dibentuk dari piruvat didalam sitosol dengan bantuan enzim dehidrogenase (LDH) yang terdapat disemua sel,[15] selanjutnya ditransfer ke hati dan ginjal untuk dijadikan glukosa kembali, sehingga laktat tersedia kembali melalui sirkulasi untuk dapat digunakan pada oksidasi di jaringan. Meningkatnya kadar laktat dapat terjadi dengan atau tanpa adanya asidosis metabolik.[10, 18]

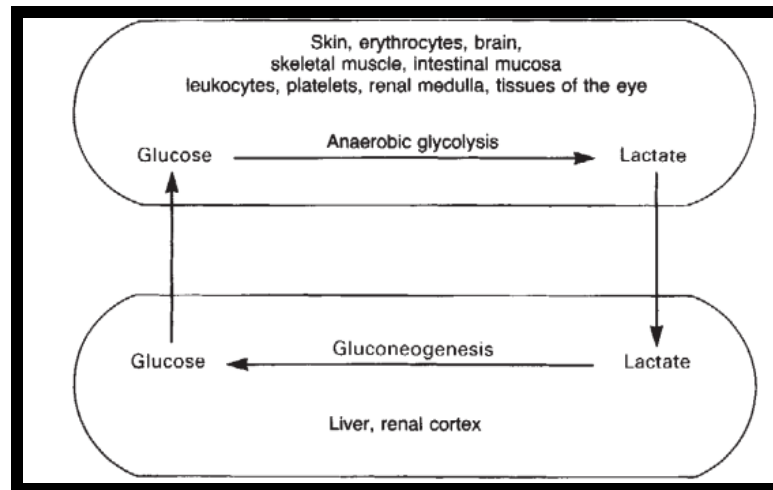
Peningkatan kadar laktat terjadi akibat gangguan perfusi jaringan dan transport oksigen, gangguan penggunaan oksigen dan metabolisme laktat dihati. Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa peningkatan laktat tidak selalu disebabkan adanya hipoksia jaringan. Peningkatan laktat yang berlebihan dapat juga disebabkan oleh adanya peningkatan glikolisis sebagai akibat aktifitas endotoksin yang menyerupai insulin atau peningkatan katabolisme alanin otot melalui *alanin aminotransferase*, sehingga mengakibatkan hiperlaktatemia dan asidosis laktat.[10, 14, 18] Sintesis asam laktat akan meningkat jika laju pembentukan piruvat dalam sitosol melebihi laju penggunaan oleh mitokondria. Asam laktat merupakan bentuk *end product* sehingga sebelum dapat memasuki suatu jalur reaksi metabolisme tertentu, harus diubah dulu menjadi piruvat.[16]



Gambar 2.1 Metabolisme laktat dan piruvat[19]
(Dikutip dari: Soewondo dan Hendarto, 2006)

Reaksi tersebut diatas akan menyebabkan proses oksidasi NADH menjadi NAD⁺ yang selanjutnya akan dibutuhkan untuk proses glikolisis.[4] Pada keadaan anaerob, dimana oksigen tidak cukup untuk mengoksidasi piruvat membentuk ATP, NADH yang dihasilkan oleh proses glikolisis tidak dapat di reoksidasi akibat kurangnya oksigen untuk membentuk NAD⁺ sehingga rangkaian proses glikolisis akan berhenti.[16]

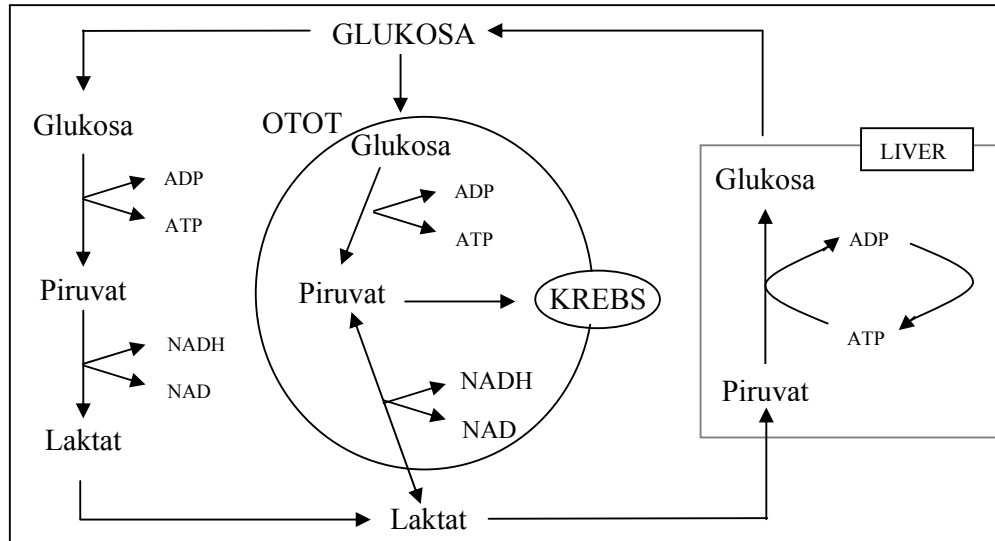
Keseluruhan rangkaian proses mulai perubahan glukosa menjadi asam laktat di jaringan perifer dan asam laktat kembali diubah menjadi glukosa di hati disebut sebagai siklus Cori (gambar 2.2).[15], dimana glukosa secara anaerob akan mengalami glikolisis hingga terbentuk laktat, dan selanjutnya di hati dan ginjal, terjadi glukoneogenesis, laktat akan dirubah kembali menjadi glukosa.



Gambar 2.2. Keterlibatan organ-organ tubuh pada siklus Cory (*Cory cycle*)[20]
(Dikutip dari: Cohen JJ dkk,1986)

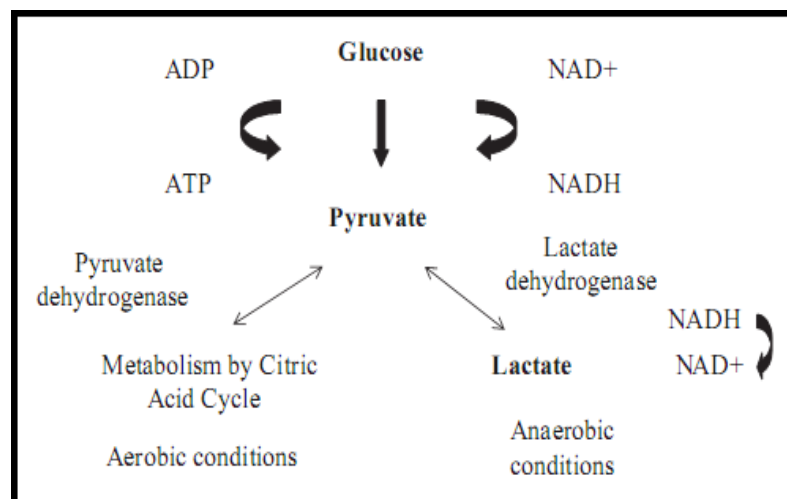
Kadar laktat yang diproduksi akan berbeda sesuai tingkat kecukupan oksigen. Pada normoksia, kadar laktat yang dilepas eritrosit biasanya tidak tinggi dan akan didaur ulang di hati. Pada organ otot maupun jantung, substrat utamanya adalah glukosa yang selanjutnya akan dioksidasi menjadi CO_2 dan hanya sebagian kecil saja yang akan dilepas sebagai laktat.[15, 19]

Tetapi kondisi hipoksia akan menyebabkan kadar laktat menjadi lebih tinggi akibat inhibisi laktat di hati. Dibanyak tempat, di otot misalnya, kompetisi antara laktat dengan glukosa sebagai sumber karbohidrat untuk oksidasi didominasi oleh laktat. Keadaan ini memungkinkan glukosa dicadangkan untuk organ-organ yang penting, seperti jantung dan otak.[17]



Gambar 2.3. Jalur Laktat pada kondisi normoksia[19]
(Dikutip dari: Soewondo dan Hendarto, 2006)

Dengan demikian, sulit untuk menentukan mekanisme peningkatan kadar asam laktat hanya dari pemeriksaan biokimiawi yang rutin saja. Kadar asam laktat yang tinggi dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu peningkatan produksi asam laktat, menurunnya pemakaian asam laktat, atau kedua proses tersebut berlangsung bersamaan.[4, 19]



Gambar 2.4. Produksi laktat melalui aktivitas enzim *lactate dehydrogenase*[20]
(dikutip dari : Kjelland dan Djogovic, 2010)

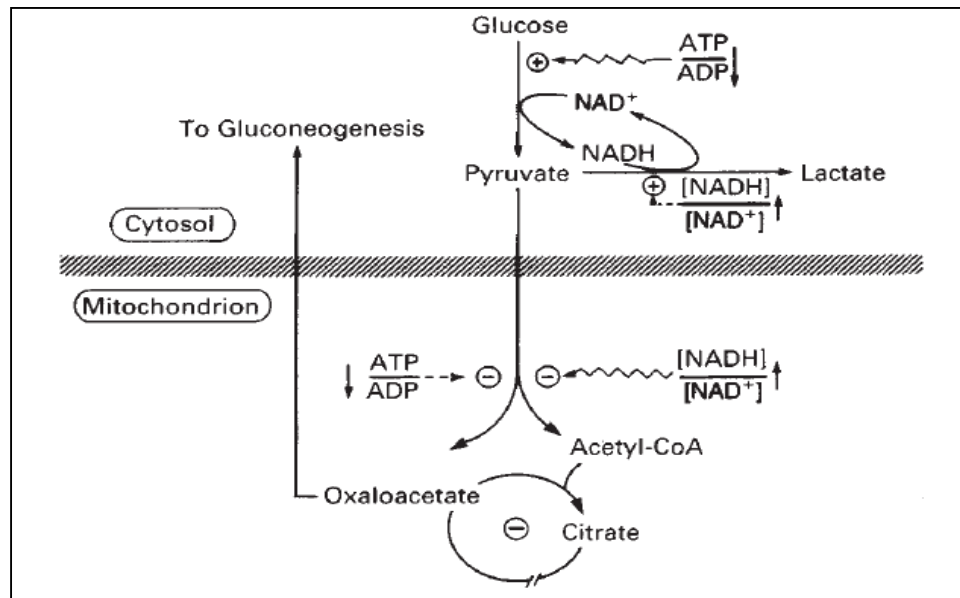
Pemeriksaan asam laktat dan piruvat dapat memberikan gambaran perkiraan defisit metabolisme oksidatif oleh karena rasio laktat-piruvat akan dapat menggambarkan akumulasi ekuivalen reduksi (NADH) didalam sel. Normalnya, rasio L/P adalah 10:1. adapun peningkatan rasio L/P yang terjadi, menunjukkan adanya gangguan oksidasi meski mungkin hanya terjadi bila gangguan oksidasinya berat.[19] Adapun jalur utama untuk memproduksi piruvat ditingkat seluler adalah melalui proses glikolisis anaerob atau reaksi enzimatik (Embden-Meyerhof pathway).[15]

Proses pertama melibatkan reaksi enzimatik (jalur Embden-Mierhoff), terjadi pada sitoplasma, secara anaerobik merubah 1 molekul glukosa menjadi 2 molekul piruvat dan menghasilkan 2 molekul ATP.[22] Oksidasi piruvat aerob selanjutnya akan menghasilkan 36 molekul ATP tambahan, sehingga secara keseluruhan, akan terbentuk 38 molekul ATP ditiap proses oksidasi molekul glukosa.[15] Hal ini merupakan proses energi utama dari semua fungsi sel dalam lingkungan dengan kadar oksigen rendah, seperti pada jaringan dengan perfusi yang rendah. Dalam kondisi tidak adanya oksigen, piruvat tidak bisa memasuki siklus Krebs dan piruvat akan dirubah menjadi laktat untuk mempertahankan produksi ATP. Hal ini menyebabkan rasio laktat dengan piruvat meningkat (rasio normal 10/1). Jika molekul oksigen atau fungsi mitokondria tersedia, maka kelebihan laktat akan secepatnya dimetabolisme kembali menjadi piruvat dan dirubah menjadi CO_2 dan H_2O melalui siklus Krebs. Beberapa sel tidak memiliki mitokondria (seperti eritrosit) dan sel-sel seperti ini menjadi penghasil utama laktat. Oleh karena laktat dimetabolisme di hati dan otot skeletal, sel-sel fungsional anerob ini menghasilkan kadar laktat darah yang minimal.[1, 21]

Jalur metabolisme glikolisis merupakan langkah awal metabolisme glukosa dan terjadi pada sitoplasma sel. Produk akhir proses ini adalah piruvat, yang selanjutnya berdifusi ke dalam mitokondria dan dimetabolisme menjadi karbondioksida melalui siklus kreb. Metabolisme glukosa menjadi piruvat juga terjadi sebagai akibat reduksi dari kofaktor enzim yang mengoksigenasi bentuk *nicotinic acid dehydrogenase* (NAD^+) menjadi *nicotinic acid dehydrogenase* (NADH) yang merupakan bentuk tereduksi.[1, 15] Laktat diproduksi melalui glikolisis dan dibentuk didalam sitosol yang dikatalisasi oleh enzim *lactate dehydrogenase* (gambar 2.4) seperti pada persamaan berikut :



NADH/NAD^+ merupakan kofaktor pertukaran atom hidrogen yang dilepaskan atau yang dipakai. Oleh karena itu, rasio laktat/piruvat selalu sebanding dengan rasio NADH/NAD^+ di sitosol. Konsentrasi laktat yang tinggi juga disertai konsentrasi yang tinggi dari piruvat atau NADH di sitosol. Sintesis laktat meningkat bila pembentukan piruvat di sitosol melebihi penggunaannya oleh mitokondria. Hal ini terjadi bila ada peningkatan metabolisme atau bila hantaran oksigen ke mitokondria menurun, seperti pada hipoksia. Sintesis laktat juga dapat terjadi bila metabolisme glukosa melebihi kapasitas oksidatif mitokondria.[15, 20] Gangguan fungsi oksidatif mitokondria, menyebabkan akumulasi piruvat dalam sitosol sehingga akan meningkatkan produksi laktat. Akumulasi piruvat dapat menggambarkan berlebihnya produksi piruvat maupun menurunnya penggunaan piruvat. Hal ini terjadi karena menurunnya suplai ATP kedalam sitosol yang selanjutnya akan merangsang reaksi PFK sehingga glikolisis justru akan meningkat[15], seperti yang tampak pada gambar 2.5 dibawah.



Gambar 2.5. Mekanisme hipoksia akibat akumulasi laktat[15]
(dikutip dari : Madias NF, 1986)

2.2 Produksi Laktat

2.2.1 Produksi Laktat Secara Anaerob

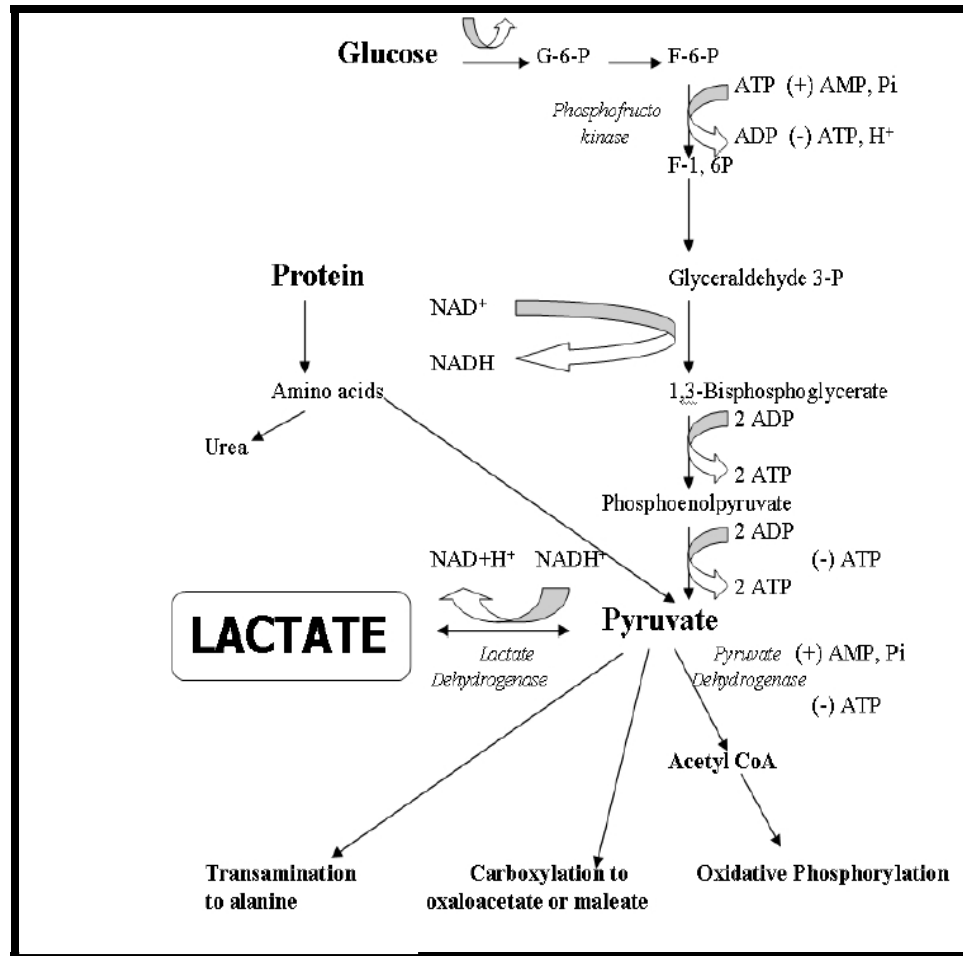
Peningkatan produksi laktat (hiperlaktatemia) berhubungan dengan suatu kondisi hipoksia. Hubungan sebab akibat antara kondisi hipoksia dan peningkatan produksi laktat telah diteliti oleh Zhank H tahun 1993 dan Ronco dkk tahun 2005. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa saat terjadi penurunan pasokan oksigen (*Delivery oxygen/Do₂*) dan konsumsi oksigen tubuh dibatasi maka akan meningkatkan produksi laktat darah.[22, 23]

Beberapa penelitian menyatakan bahwa pada kondisi sakit kritis juga bisa terjadi peningkatan produksi laktat melalui mekanisme anaerobik. Levy dkk tahun 2000 menyebutkan bahwa pada pasien-pasien dalam kondisi hemodinamik yang tidak stabil (syok septik dan kardiogenik) terjadi peningkatan rasio laktat/piruvat dan penurunan rasio benda keton yang mencerminkan kondisi anaerobik.[24]

Hal ini didukung oleh penelitian Rivers dkk tahun 2001 yang menyatakan bahwa kondisi hiperlaktatemia sebelum dilakukan resusitasi pada pasien sepsis berat atau syok septik berhubungan dengan saturasi oksigen yang rendah dan dengan peningkatan pasokan oksigen (DO_2) kadar laktat akan menurun.[25]

Selain tidak menghasilkan cukup energi, metabolisme anaerob juga menghasilkan dua molekul asam laktat setiap satu molekul glukosa. Asam laktat dapat diubah menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis dan disimpan di hati dalam bentuk glikogen. Pada kondisi normal, hati, ginjal, usus, dan otot memiliki kapasitas besar untuk metabolisme dan klirens laktat. Akumulasi laktat tergantung kecepatan glikolisis, transportasi laktat melalui membran sel, pemakaian dan klirens oleh jaringan. Klirens laktat oleh hati dan organ lain menurun pada kondisi sepsis dan alkalosis respiratorik.[15]

Pada jaringan yang mengalami iskemik, maka metabolisme sel menggunakan reaksi anaerob. Glikolisis menghasilkan piruvat dan NADH, tetapi piruvat tidak dapat dimetabolisme tanpa oksigen. Hal ini menyebabkan terjadinya akumulasi piruvat dan NADH sehingga menghasilkan kadar laktat yang tinggi (gambar 2.6).[1] Selain meningkatkan kadar laktat, proses ini juga menghasilkan NAD yang merupakan molekul penting untuk proses glikolisis, yang telah disebutkan diatas sebagai siklus cory (*cory cycle*). Meskipun proses ini hanya menghasilkan 2 molekul ATP untuk setiap molekul glukosa, tetapi dalam jangka pendek, hal ini sangat penting untuk kelangsungan hidup sel-sel tubuh saat pasokan oksigen dalam tubuh menurun. Peningkatan kadar laktat darah yang disebabkan oleh perfusi jaringan yang tidak adekuat disebut sebagai asidosis laktat tipe A yang akan dijelaskan pada sub bab berikutnya.[20, 22, 26]



Gambar 2.6. Laktat sebagai salah satu substrat glukoneogenesis[1]
(Dikutip dari: Pittard AJ, dkk, 1994)

Pada suatu penelitian, konsentrasi laktat darah meningkat ketika terjadi proses metabolisme anaerob. Pada pasien dengan kondisi kritis, hiperlaktatemia dapat disebabkan oleh kondisi hipoksia ataupun gangguan pada metabolisme di hati dan paru. Pada pasien dengan kegagalan sirkulasi akut yang diterapi dengan obat-obatan vasoaktif, diduga kuat terjadi hiperlaktatemia berhubungan dengan kondisi hipoksia. Hipoksia jaringan dan metabolisme anaerob dalam jangka waktu lama akan menyebabkan kematian sel karena produksi energi yang dihasilkan dari metabolisme anaerob jauh lebih rendah daripada metabolisme aerob.[20, 22]

2.2.2 Produksi Laktat secara Aerob

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan produksi laktat tidak hanya disebabkan oleh kondisi hipoksia jaringan, tetapi bisa juga disebabkan oleh peningkatan proses glikolisis secara aerob, disfungsi mitokondria, hambatan aktivitas enzim piruvat dehidrogenase, disfungsi hati, kelainan paru, proses alkalosis, dan intoksikasi obat-obatan tertentu seperti obat *anti retro viral* (ARV), metanol, epinefrin, dan metformin.[20, 22]

Penelitian pada tikus telah menunjukkan bahwa piruvat dehidrogenase, yang merupakan suatu enzim esensial untuk memasukan piruvat ke dalam siklus Krebs, kerjanya akan dihambat setelah pemberian endotoksin atau ligasi *caecal*. Dampak dari inhibisi terhadap enzim piruvat dehidrogenase pada pasien sepsis masih menjadi perdebatan karena terapi dengan pemberian dikloroasetat untuk memotong jalur laktat dehidrogenase menghasilkan perubahan yang tidak terlalu signifikan dari kadar laktat darah maupun pH arterial.[15, 21]

Pada kondisi sepsis terjadi pengeluaran mediator inflamasi yang mempercepat proses glikolisis aerob sehingga meningkatkan ketersediaan piruvat. Pada pasien sepsis dengan hemodinamik yang stabil, dilaporkan bahwa kadar laktat dan piruvat meningkat bermakna dan hal ini berhubungan dengan peningkatan kecepatan *turnover* dari glukosa sehingga produksi glukosa pada pasien sepsis empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi normal. Hal ini secara tidak langsung juga akan meningkatkan produksi laktat darah. Rangkaian proses inilah yang juga dapat menjelaskan mengapa pada pasien-pasien sepsis seringkali didapatkan glukosa darah yang meningkat dari nilai normalnya.[15, 21]

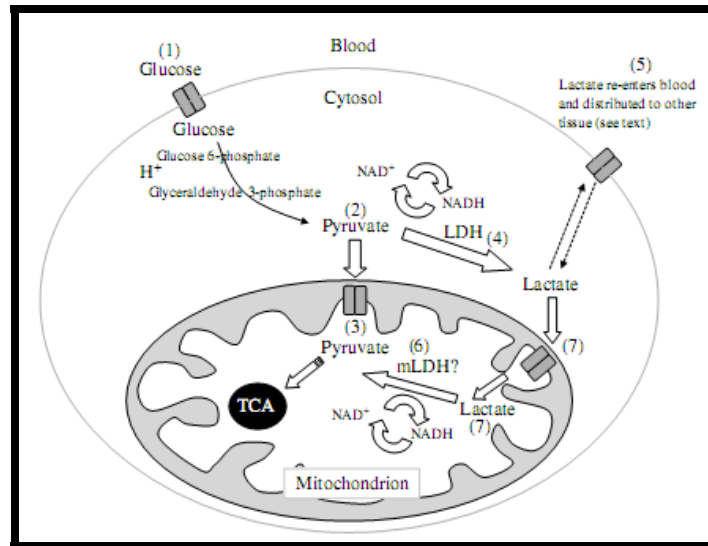
2.3 Transport Laktat

Transport laktat dari sel tubuh ke dalam darah melalui proses difusi sederhana. Laktat berdifusi keluar dari sel dan dikonversi menjadi piruvat, selanjutnya dimetabolisme secara aerob menjadi karbondioksida dan ATP. Jantung, hati, dan ginjal menggunakan laktat dengan cara ini. Sebagai alternatif, jaringan hati dan ginjal dapat menggunakan laktat untuk menghasilkan glukosa melalui jalur lain yakni glukoneogenesis.[1]

Penelitian yang dilakukan oleh Juel dan Watt tahun 1990 menjelaskan bahwa proses transport laktat dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya perubahan pH, suhu, dan suatu inhibitor transport spesifik. Adanya peningkatan pH sel akan meningkatkan konsentrasi laktat di dalam sitosol. Sebaliknya, De Bracker dkk menyebutkan bahwa hanya pH yang secara signifikan berpengaruh pada proses transport laktat dalam tubuh.

Adapun rangkaian proses transport laktat mulai dari proses glukoneogenesis hingga laktat dimanfaatkan ditingkat seluler digambarkan oleh Pittard seperti gambar 2.7:[1]

- 1) Glukosa masuk ke dalam sel dan diubah menjadi piruvat
- 2) Piruvat memasuki mitokondria dan memungkinkan proses respirasi di dalam sel untuk melanjutkan siklus *tricarboxylic acid* (TCA)
- 3) Laktat dibentuk melalui reaksi oleh enzim laktat dehidrogenase.
- 4) Laktat dikeluarkan dari kompartemen sitosol (sel) dengan bantuan *monocarboxylate transporter* (MCT)
- 5) Laktat didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh.
- 6) Laktat masuk ke dalam sistem transport intraseluler.



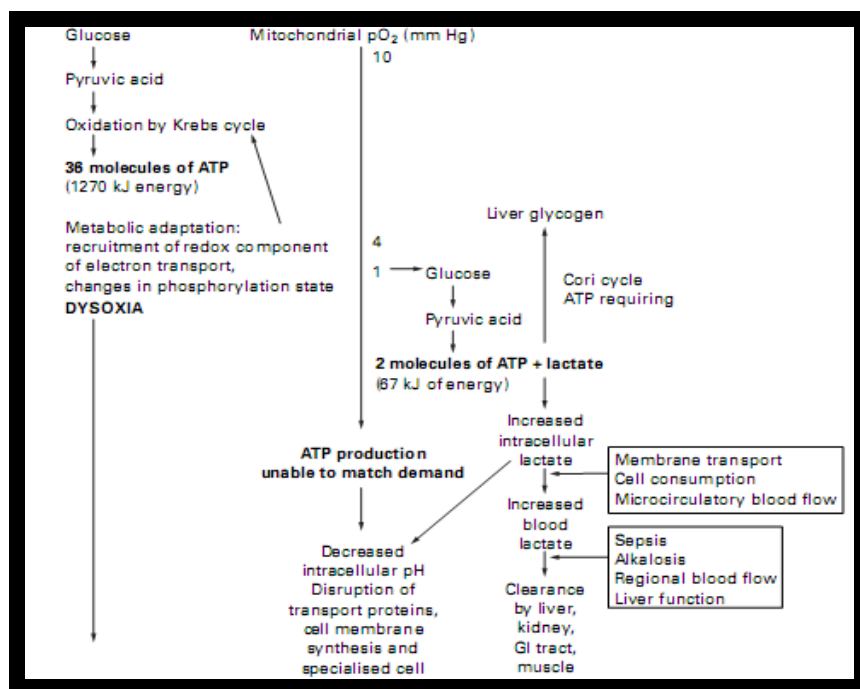
Gambar 2.7. Transport laktat[1]
(Dikutip dari: Pittard AJ, 1999)

2.4 Klirens Laktat

Konsentrasi laktat darah merupakan hasil dari keseimbangan antara produksi dan klirens laktat. Pada kondisi istirahat normal, hati bertanggung jawab terhadap klirens laktat lebih dari satu setengah kali, sedangkan sisanya klirens laktat terjadi di ginjal dan otot. Peranan dari organ-organ ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain olah raga, disfungsi hati dan glukosa, serta ketersediaan O_2 . [21]

Disfungsi hati sering terjadi pada pasien kritis dan dapat mempengaruhi konsentrasi laktat darah. Peningkatan konsentrasi laktat ini diduga karena laktat bersifat aktif atau diproduksi dalam jumlah banyak dan akibat kegagalan fungsi liver menyebabkan terjadinya gangguan dari klirens laktat. [27] Konsentrasi laktat dapat meningkat baik dengan maupun tanpa kondisi asidosis metabolik. Laktat dalam darah terutama dimetabolisme di hati (50%) dan ginjal (20%). Fungsi hati dan aliran darah ke hati mempengaruhi klirens laktat pada hati. [24]

Laktat difiltrasi secara bebas di glomerulus. Pada konsentrasi yang rendah, laktat direabsorpsi secara sempurna di tubulus proksimalis ginjal. Pada kondisi hiperlaktatemia, fungsi ekskresi ginjal ini sangat penting untuk membuang laktat dalam tubuh. Nilai ambang ginjal untuk ekskresi laktat antara 5-6 mEq/L. Klirens laktat pada ginjal terjadi di korteks ginjal dan area ini sangat sensitif terhadap penurunan aliran darah. Otot bergaris, jantung, dan otak juga berperan dalam metabolisme laktat dan dalam kondisi tertentu klirens ini dapat sangat bermakna. Pada kondisi metabolisme basal kadar laktat arterial antara 0,5-1 mEq/l, dan nilai ini mewakili keseimbangan antara produksi laktat dengan konsumsi laktat. Pada umumnya peningkatan kadar laktat pada penderita dengan hemodinamik tidak stabil sering menyebabkan terjadinya syok sirkuler, hipoksemia arterial, atau keduanya berlangsung bersamaan.[15, 21, 28] Gambar 2.8 menunjukkan mekanisme produksi dan eliminasi laktat.



Gambar 2.8. Mekanisme produksi dan eliminasi laktat[28]
(dikutip dari: Duke T, 1999)

2.5 Pengaruh Keseimbangan Asam Basa

Hiperlaktatemia dapat disebabkan beberapa kondisi, diantaranya derajat keasaman. Maka penulis memandang perlu untuk memaparkan mekanismenya.

2.5.1 Suasana asam

Asam adalah senyawa mengandung hidrogen yang cenderung membebaskan proton ketika dilarutkan dalam air. Proton yang dikeluarkan oleh asam disebut ion hidrogen, dan bila bereaksi dengan molekul air akan membentuk ion hidronium (H_3O^+).[29]



2.5.2 Suasana basa

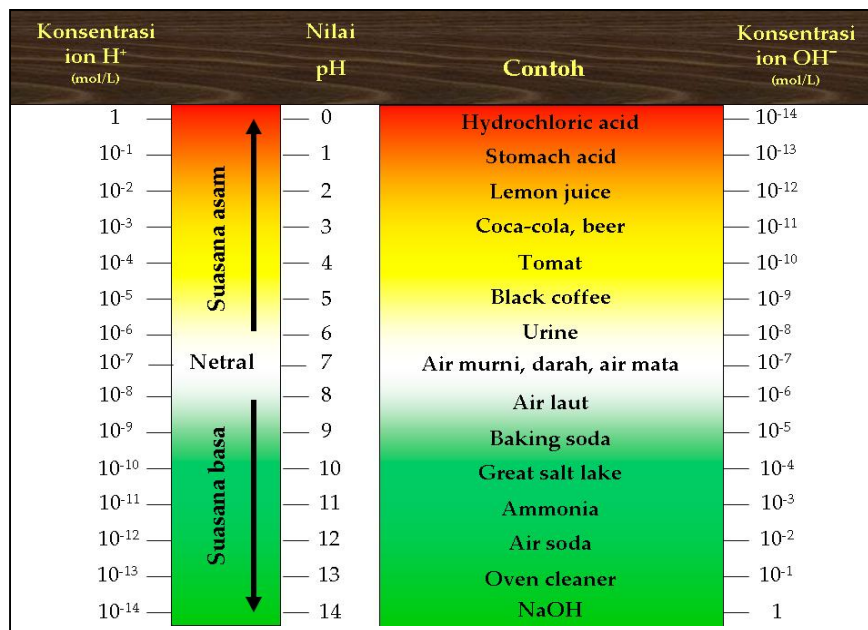
Basa adalah senyawa yang dapat bertindak sebagai akseptor proton. Didalam larutan, basa akan menghasilkan peningkatan konsentrasi OH^- . Dan produk yang dibentuk akibat pelepasan proton disebut *basa konjugat* dari asam HA (pada reaksi diatas disimbolkan sebagai ' A^- '). Dalam setiap reaksi asam basa, selalu menghasilkan pasangan asam-basa konjugat, misalnya pada reaksi $\text{HCl} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Cl}^-$, dan Cl^- disini sebagai basa konjugat dari HCl.[29]

2.5.3 Suasana asam kuat

Asam dan basa kuat akan terpisah dalam larutan. Contoh yang tergolong asam kuat adalah asam hidroklorida, asam sulfat dan natrium hidroksida. Asam dan basa yang tidak terpisah sepenuhnya disebut lemah, dan didalam larutan, asam dan basa lemah ini ada dalam keseimbangan dengan bentuk konjugat mereka.[29]

2.5.4 Disosiasi konstan

Disosiasi konstan (disimbolkan K_a) adalah ukuran sejauh mana suatu asam atau basa lemah tertentu akan terpisah dalam larutan. Sebagai contoh disosiasi konstan untuk disosiasi asam lemah pada persamaan dibawah, adalah rasio konsentrasi produk suatu reaksi dibagi konsentrasi asam yang tak terpisah. Semakin kecil hasil K_a , semakin lemah derajat asamnya.[29]



Gambar 2.9. Skala derajat keasaman[29]
(dikutip dari: Moffett D dkk, 1993)

Secara biologis, asam lemah sangat penting, didalamnya mencakup banyak asam amino dan asam karbonat. Air dapat bertindak sebagai asam lemah dengan adanya pemisahan menjadi ion H^+ dan OH^- , dan sebagai basa lemah dengan menerima proton untuk membentuk H_3O^+ . K_a air sangat rendah, dimana hanya satu molekul air diantara 10 juta (1×10^7) yang berdisosiasi untuk menghasilkan H^+ dan OH^- , sehingga pH air murni adalah 7.[29]

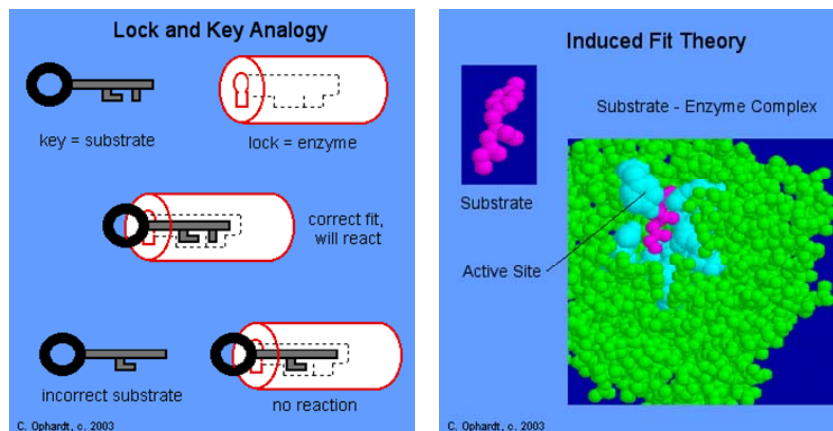
Konsentrasi ion hidrogen dapat bervariasi dengan faktor 10.000 triliun, sehingga lebih sesuai untuk mengungkapkannya menggunakan skala logaritma dari unit pH, dan bukannya molaritas. pH larutan didefinisikan sebagai logaritma negatif dari konsentrasi ion hidrogen ($\text{pH} = -\log_{10} [\text{H}^+]$). Skala pH dari 0-14, dimana setiap perubahan satu unit pada skala pH mewakili sepuluh kali lipat pada tingkat anak tangga dalam skala diatas dari konsentrasi H^+ : larutan dengan konsentrasi ion H^+ 1,0 molar akan memiliki pH nol ($\log 1$ adalah nol); 1 mM ($1 \times 10^{-3} \text{ M}$) larutan H^+ akan memiliki pH 3,0; dan konsentrasi H^+ . Dan konsentrasi H^+ dari 1 mM sesuai dengan pH 6,0. Cairan biologis biasanya memiliki pH mendekati 7, sehingga tepat berada di tengah-tengah konsentrasi ion H^+ . [29]

2.5.5 Peran pH terhadap kinerja enzim dalam tubuh

Enzim adalah satu atau beberapa gugus polipeptida yang berfungsi sebagai katalis dalam suatu reaksi kimia. Enzim bekerja dengan cara menempel pada permukaan molekul zat-zat yang bereaksi dan dengan demikian mempercepat proses reaksi. Percepatan terjadi karena enzim menurunkan energi pengaktifan yang dengan sendirinya akan mempermudah terjadinya reaksi. [30]

Berdasarkan strukturnya, enzim terdiri atas komponen yang disebut apoenzim yang berupa protein dan komponen lain yang disebut gugus prostetik yang berupa nonprotein. Gugus prostetik dibedakan menjadi koenzim dan kofaktor. *Koenzim* berupa gugus organik yang pada umumnya merupakan vitamin, seperti NAD^+ (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*). *Kofaktor* berupa gugus anorganik yang biasanya berupa ion-ion logam, seperti Mg^{2+} dan Fe^{2+} . Jadi, enzim yang utuh tersusun atas bagian protein yang aktif yang disebut *apoenzim* dan *koenzim*, yang bersatu dan kemudian disebut *holoenzim*. [30]

Enzim bekerja dengan dua cara, yaitu menurut *Lock and Key Theory* dan Teori Kecocokan Induksi (*Induced Fit Theory*). Menurut teori pertama, terjadinya reaksi antara substrat dengan enzim karena adanya kesesuaian bentuk ruang antara substrat dengan situs aktif (*active site*) dari enzim, sehingga sisi aktif enzim cenderung kaku. Substrat berperan sebagai kunci masuk ke dalam situs aktif, yang berperan sebagai gembok, sehingga terjadi kompleks enzim-substrat. Pada saat ikatan kompleks enzim-substrat terputus, produk hasil reaksi akan dilepas dan enzim akan kembali pada konfigurasi semula.[30]



Gambar 2.10. Perbedaan *Lock and Key Theory* dan *Induced Fit Theory*[30]
(dikutip dari: Ophardt, 2003)

Berbeda dengan teori kunci gembok, menurut teori kecocokan induksi reaksi antara enzim dengan substrat berlangsung karena adanya induksi substrat terhadap situs aktif enzim sedemikian rupa sehingga keduanya merupakan struktur yang saling melengkapi. Menurut teori ini situs aktif lebih fleksibel.[30]

Sebagai katalis dalam reaksi-reaksi di dalam tubuh organisme, enzim memiliki beberapa sifat, yaitu:

1. Enzim adalah protein, karenanya enzim bersifat thermolabil, membutuhkan pH dan suhu yang tepat.
2. Enzim bekerja secara spesifik, dimana satu enzim hanya bekerja pada satu substrat.
3. Enzim berfungsi sebagai katalis, yaitu mempercepat terjadinya reaksi kimia tanpa mengubah kesetimbangan reaksi.
4. Enzim hanya diperlukan dalam jumlah sedikit.
5. Enzim dapat bekerja secara bolak-balik.
6. Kerja enzim dipengaruhi oleh lingkungan, seperti oleh suhu, pH, konsentrasi, dan lain-lain.[31]

Setiap enzim mempunyai pH optimal masing-masing, sesuai dengan tempat kerjanya. Dan enzim hanya akan bekerja secara optimal pada pH yang sesuai dengan lokasi enzim berada. Misalnya enzim pepsin, karena bekerja di lambung yang bersuasana asam, memiliki pH optimal 2,0. Contoh lain, enzim ptialin, karena bekerja di mulut yang bersuasana basa, memiliki pH optimal 7,5-8.

Nilai pH tertentu akan memungkinkan anzim bekerja maksimum, pH tersebut dinamakan pH-optimum. Dalam lingkungan keasamaan seperti itu. protein enzim mengambil struktur 3 dimensi yang sangat tepat, sehingga ia dapat mengikat dan mengolah substrat dengan kecepatan yang setinggi-tingginya. Di luar pH optimum tersebut, struktur 3 enzim mulai berubah, sehingga substrat tidak lagi dapat duduk dengan tepat di bagian molekul enzim yang mengolah substrat. Akibatnya proses katalis berjalan tidak optimum. [31]

Dapat juga dikatakan, molekul enzim, karena struktur 3 dimensinya yang sudah mulai berubah, tidak dapat lagi “memegang” substrat dengan baik yang untuk selanjutnya diolah. Oleh karena struktur 3 dimensinya yang sudah mulai berubah akibat pH yang sudah tidak optimum, dikatakan bahwa molekul protein dari enzim kehilangan fitrah atau segala keadaan dan sifat alamiah. Dengan perkataan lain, enzim mengalami denaturasi. Jika nilai pH optimum, misalnya dengan cara medialisasi campuran tersebut, beberapa enzim akan pulih kembali aktivitasnya. Nilai pH optimum ini biasanya netral atau mendekati netral, meskipun ada pula enzim yang bekerja maksimum pada pH yang sangat asam.[31]

Sebagai contoh pengaruh derajat keasaman terhadap kinerja enzim, dapat dilihat pada enzim tertentu yang bekerja pada miosit jantung. pH pada miosit jantung sangat penting untuk pemeliharaan fungsi jantung. Banyak proses yang terlibat, termasuk aspek *buffering* intrasel dan transport asam atau basa melintasi sarkolema (membran sel otot). Analisis regulasi otot jantung pH jantung sejauh ini diasumsikan bahwa distribusi H^+ di dalam sitoplasma adalah seragam.[32]

Penyakit koroner disebabkan adanya *injury* serta hilangnya jaringan otot jantung akibat iskemia. Iskemia yang berlangsung lama akan menyebabkan nekrosis dan apoptosis sel miosit jantung serta sel pembuluh darah, namun bagaimana mekanisme kematian sel akibat iskemia masih kurang dipahami. Iskemia berhubungan dengan hipoksia maupun asidosis akibat meningkatnya glikolisis serta produksi asam laktat.[32]

Disini, peran pH terhadap kinerja enzim jantung sangat penting. Dan makin rendah derajat pH, akan makin mengacaukan homeostasis dari kerja enzim-enzim tersebut. Hipoksia tidak akan menginduksi apoptosis miosit tanpa adanya asidosis. Dalam suatu laporan terbaru menyebutkan bahwa hipoksia dan asidosis yang menyebabkan kematian sel tersebut dimediasi oleh protein BNIP3, salah satu famili dari protein Bcl-2 sebagai suatu protein yang mengatur apoptosis. Akibat hipoksia yang kronis, akan merangsang ekspresi dan akumulasi BNIP3 pada miosit jantung, tapi kondisi asidosis tetap dibutuhkan untuk mengaktifkan jalur kematian miosit ini.[32]

Kondisi asidosis akan menstabilkan protein BNIP3 dan meningkatkan asosiasi dengan mitokondria. Kematian sel oleh hipoksia-asidosis dapat dicegah dengan pemberian oligonucleotides anti-BNIP3. Jalur ini melibatkan fragmentasi DNA yang luas serta membuka celah permeabilitas mitokondria, tetapi tidak ada aktivasi kaspase yang jelas. Overekspresi BNIP3 tipe tertentu akan merangsang kematian miosit jantung hanya bila dalam kondisi asam. Jalur ini dapat menggambarkan proses hilangnya massa otot selama iskemia miokard.[32]

Plak aterom sebagai salah satu faktor yang akan mengurangi aliran darah serta akan menambah substrat untuk pembentukan trombus, bila berlanjut, akan menyebabkan hipoksia pada jaringan dibagian distal dari lesi tersebut, dan pada yang lebih berat, pembuntuan total akan menyebabkan hipoksia berat yang mengancam kelangsungan hidup miokardium. Sebagai responnya, jalur metabolisme akan berubah dari respirasi menjadi glikolitik dengan cara meningkatkan konsumsi glukosa, produksi asam laktat dan merendahkan derajat pH intrasel.[32]

Banyaknya kehilangan jaringan akibat infark akan ditentukan oleh berat serta durasi dari periode iskemik, dan selanjutnya akan timbul nekrosis dan apoptosis dan mengakibatkan kematian sel. Akibat iskemia, akan timbul asidosis karena peningkatan akumulasi laktat dan asam fosfat. Asidosis telah terlibat dalam kematian sel jantung; merangsang kerja dari protein BNIP3, menghambat kerja enzim ATP-ase sebagai pompa proton akan terlibat dalam regulasi pH dan selanjutnya menimbulkan apoptosis dari miosit. Keadaan ini akan berakibat pada timbulnya remodeling kardial yang merugikan, berkembang menjadi kardiomiopati serta gagal jantung.[32]

2.6 Hubungan Hiperlaktaremia dan Asidosis Laktat

2.6.1 Definisi dan Klasifikasi Hiperlaktatemia

Nilai kadar laktat normal pada pasien kritis masih banyak kontroversi. Kadar laktat pada orang sehat sebesar $1 \pm 0,5$ mmol/L. Brinkman K tahun 2000 mengemukakan bahwa hiperlaktatemia terbagi menjadi hiperlaktatemia ringan ($2,1-5$ mmol/L), berat (≥ 5 mmol/L), dan asidosis laktat (≥ 5 mmol/L dan kadar bikarbonat <20 mmol/L).[33] Jean Pierre dkk tahun 2005 menyebutkan bahwa kadar laktat darah arteri $\geq 1,5$ mmol/L sudah disebut hiperlaktatemia.[34]

Cohen dkk (1976) dan Franklin RP dkk (2006) mendefinisikan hiperlaktatemia bila kadar laktat > 2 mmol/L.[26, 35] Franklin membagi hiperlaktatemia menjadi dua, yaitu ringan-sedang jika kadar laktat $2-5$ mmol/L tanpa asidosis, dan asidosis laktat bila kadar laktat > 5 mmol/L dan timbul asidosis metabolik.[35] Koliski dkk (2005) menyebutkan nilai *cutoff* hiperlaktatemia 2 mmol/L dengan sensitifitas 83% dan spesifisitas 39%.[36]

Kjelland dan Djogovic tahun 2010 menyebutkan klasifikasi hiperlaktatemia dibagi tiga yaitu hiperlaktatemia preselular, selular, dan pascaselular. Hiperlaktatemia preselular terjadi karena hipoksia jaringan atau hipoperfusi, selular terjadi akibat oksidasi berlebih karena disfungsi mitokondria, dan pascaselular adalah akibat penurunan klirens laktat. Hiperlaktatemia pascaselular sering terjadi pada pasien-pasien dengan gagal hati fulminan.[20]

2.6.2 Definisi Asidosis Laktat

Hiperlaktatemia sering dikaitkan dengan suatu kondisi asidosis. Asidosis laktat merupakan keadaan asidosis metabolik dengan anion gap yang luas, dikarakteristikkan dengan pH <7,35 dan kadar laktat di plasma > 5 mmol/L. Hal ini dapat terjadi bila oksigenasi jaringan tidak adekuat memenuhi kebutuhan energi akibat dari hipoperfusi atau hipoksia, menyebabkan terjadinya metabolisme anaerob dan menghasilkan asam laktat dalam jumlah yang berlebihan.[37]

2.6.3 Klasifikasi Asidosis Laktat

Asidosis laktat dikaitkan dengan disregulasi metabolik, hipoperfusi jaringan, pengaruh obat/ toksin tertentu, ataupun abnormalitas kongenital pada metabolisme karbohidrat. Huckabee (1968) mengklasifikasikan hiperlaktatemia menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 dimana laktat meningkat diatas nilai basal yaitu sekitar 1 mmol/L (9 mg/100 ml) dalam darah vena dengan peningkatan yang sesuai bersama kadar piruvat darah. Asidosis laktat tipe ini dihasilkan pada individu normal yang melakukan olah raga, hiperventilasi, atau yang mendapat terapi cairan mengandung piruvat, bikarbonat, atau glukosa.[38]

Kelompok 2 dimana peningkatan kadar laktat terjadi tanpa peningkatan yang sesuai oleh piruvat, terlihat pada rasio laktat:piruvat > 10 , dimana kelebihan laktat akan tampak di darah. Tipe ini disebabkan syok, sering pada 2 tipe pasien, yaitu pasien dengan hipoksia jaringan yang akibat perdarahan, takikardi, hipotensi dan saturasi oksigen arteri yang rendah atau retensi CO_2 primer, serta pasien dengan berbagai penyakit yang menyebabkan asidosis berat.[6]

Tabel 2.1. Klasifikasi asidosis laktat (Hatheril dkk , 2000)[11]

	Asidosis Laktat Tipe A	Asidosis Laktat Tipe B
Oksigenasi Jaringan	<p>Bukti klinis oksigenasi jaringan yang inadkuat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktivitas muskulus anaerob (seperti: lari sprint, konvulsi general) 2. Hipoperfusi jaringan (seperti: syok septik, syok kardiogenik, syok hipovolemik, iskemik mesenterikus) 3. Penurunan konten oksigenasi jaringan atau penggunaan (seperti: hipoksemia, intoksikasi karbonmonoksida, anemia gravis) 	Tidak didapatkan bukti klinis adanya oksigenasi jaringan yang inadkuat.
Subtipe	<p>Aktivitas muskulus anaerob. Hipoperfusi jaringan. Penurunan konten oksigenasi jaringan atau penggunaan.</p>	<p>Tipe B1 berhubungan dengan penyakit yang mendasari (seperti: ketoasidosis, leukemia, lymphoma) Tipe B2 berhubungan dengan obat atau toksis (seperti: metformin, methanol sianida, nitroprusid, obat antiretroviral) Tipe B3 berhubungan dengan gangguan metabolisme selama kehamilan (seperti: defisiensi G6PD)</p>

Pada tahun 1976, Cohen dan Woods mengklasifikasikan hiperlaktatemia atau asidosis laktat menjadi dua kategori, yaitu terjadinya hiperlaktatemia atau asidosis laktat dihubungkan dengan adanya gangguan perfusi jaringan atau oksigenasi yang buruk (tipe A) dan tidak didapati adanya gangguan perfusi jaringan ataupun oksigenasi (tipe B).[26] Hal ini juga didukung oleh Hatherill dkk tahun 2000, seperti terlihat pada tabel 2.1. Baker dkk (2005) menyebutkan hiperlaktatemia pada pasien kritis dibagi tiga, yaitu Hiperlaktatemia ringan-sedang tanpa asidosis, asidosis laktat yang berhubungan dengan transport oksigen yang tidak adekuat (tipe A), dan asidosis laktat yang berhubungan dengan keadaan transport oksigen yang adekuat (tipe B) .[1, 10, 11]

2.6.4 Etiologi Asidosis Laktat

Peningkatan akan kebutuhan oksigen menjadi penyebab utama asidosis laktat. Hiperlaktatemia juga sering timbul pada kondisi kejang umum, yang kira-kira setara dengan akibat *exercise* berat. Penyebab yang paling umum adalah akibat hipoksia jaringan. Menurunnya suplai oksigen ke jaringan sebagai akibat menurunnya perfusi jaringan, berkurang isian oksigen dalam arteri atau keduanya. Asidosis laktat juga dapat diakibatkan penggunaan obat-obatan dan substansi yang bersifat toksik, serta terkait dengan penyakit tertentu, diantaranya diabetes dan PGK.[15] Selengkapnya, tabel 2.2 menunjukkan beberapa etiologi dari asidosis laktat.

Dikenal pula adanya asidosis laktat kongenital, yaitu akibat defek pada enzim yang bersifat kongenital yang akan mempengaruhi metabolisme laktat dan piruvat. Beberapa kelainan kongenital yang dapat menimbulkan asidosis laktat dapat dilihat pada tabel 2.3.[15]

Tabel 2.2. Penyebab Asidosis Laktat[15]

Kebutuhan oksigen yang meningkat

1. Latihan otot/ *exercise*
2. Kejang umum

Suplai Oksigen menurun

1. Penurunan perfusi jaringan
 - a. Syok
 - b. Gagal jantung kiri akut
 - c. Kardiak output yang rendah
2. Rendahnya kadar oksigen dalam arteri
 - a. Asfiksia
 - b. Hipoksemia
 - c. Keracunan karbon monoksida
 - d. Anemia berat

Obat dan toksin

1. Etanol
2. Biguanide (Phenformin, Metformin, Buformin)
3. Kasus intoksikasi (Metanol, Etilen glikol, salisilat, INH, streptozotocin, sianida, nitropruside, papaverin, parasetamol dan asam nalidiksate)
4. Fruktosa, sorbitol dan xylitol
5. Epinefrin dan norepinefrin

Beberapa kelainan

1. Diabetes melitus
2. Kegagalan hati
3. Sepsis
4. Neoplasma
5. Gagal ginjal
6. Defisiensi besi
7. Short-bowel syndrome

Asidosis laktat idiopatik/ spontan

Tabel 2.3. Penyebab Asidosis Laktat kongenital.[15]

Defek pada glukoneogenesis

1. Defisiensi Glucose-6-phosphatase (Kelainan penyimpanan glikogen tipe I-von *Gierke's disease*)
2. Defisiensi fructose-bisphosphatase
3. Defisiensi pyruvate carboxylase

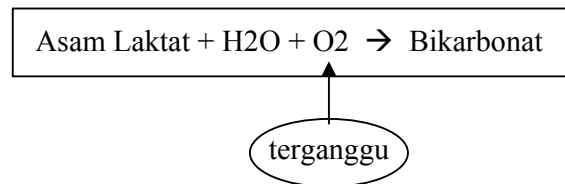
Defek pada oksidasi piruvat

1. Defisiensi piruvat dehidrogenase
 2. Defek Oxidative phosphorylation
-
-

2.6.5 Patogenesis Asidosis Laktat

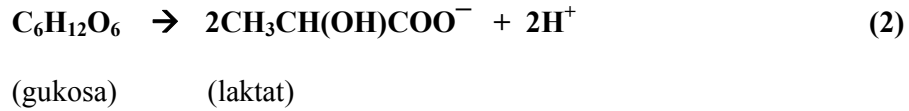
Seperti dikemukakan sebelumnya, asidosis laktat dapat terjadi akibat produksi asam laktat melampaui penggunaannya oleh jaringan. Ketidakseimbangan ini dapat dibuktikan dengan ditemukannya akumulasi laktat dalam sirkulasi. Kondisi-kondisi tertentu akan menyebabkan terjadinya glikolisis anaerob yang akan memproduksi laktat dan ion hidrogen, lalu akan di ekstraksi di hati, ginjal dan jantung bila dalam kondisi aerob normal, lalu akan mengalami oksidasi menjadi karbondioksida dan air, atau masuk dalam jalur glukoneogenesis.[15]

Didalam hati, ginjal dan jaringan perifer terdapat reaksi pembentukan bikarbonat dari asam laktat. Adapun prosesnya sebagai berikut:[17]

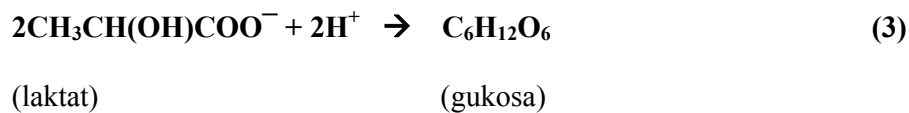


Jika terdapat gangguan faal hati atau ginjal serta hipoksia jaringan, maka asam laktat tidak dapat diubah menjadi bikarbonat. Akibatnya akan timbul peningkatan kadar asam laktat dan bila berlanjut, akan timbul asidosis laktat. Bahkan bila tak tertangani segera, maka akan timbul koma asidosis laktat dan mengancam jiwa. Keadaan ini akan lebih parah lagi jika sebelumnya, sudah terdapat angiopati diabetik yang menyebabkan hipoksia jaringan. Faktor predisposisi lain untuk timbulnya asidosis laktat adalah gangguan oksigenasi akibat PPOK dan beberapa faktor lainnya.[17]

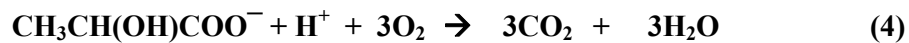
Untuk mempertahankan keseimbangan asam basa, proton yang terbentuk (H^+) yang masuk kedalam cairan tubuh harus dibuang, seperti tampak dalam persamaan berikut:[15, 39]



Hal ini dapat dicapai selama metabolisme laktat melalui dua jalur oksidasi. Ketika hati dan ginjal merubah kembali laktat menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis, maka reaksi akan berbalik dimana jumlah proton yang ekuivalen dengan jumlah ion laktat yang digunakan, akan dikeluarkan pula dari cairan tubuh.[15, 39]

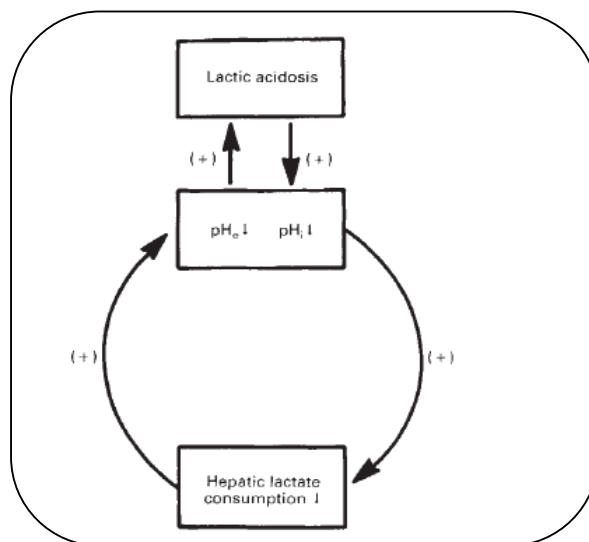


Glukoneogenesis merupakan proses yang membutuhkan ATP serta memanfaatkan proton selama proses itu berlangsung.[39] Demikian pula saat pembakaran laktat menjadi CO_2 dan air, maka jumlah proton yang ekuivalenpun akan dipisahkan dari cairan tubuh.



Proses metabolisme laktat oleh glukoneogenesis seharusnya meningkatkan pH hepatosit dengan terbentuknya ion hidrogen intrasel. Sebaliknya, berkurangnya penggunaan laktat seharusnya menurunkan pH intrasel. Maka dari persamaan-persamaan diatas, memberi asumsi bahwa setidaknya sebagian laktat yang memasuki hepatosit tidak diikuti dengan jumlah proton yang setara.[15]

Dari beberapa percobaan yang pernah dilakukan, mengindikasikan adanya kaitan antara penggunaan laktat dan perubahan pH intrasel. Kaitan ini menjadi bukti bahwa pada kondisi asidemia yang berat selama terjadinya asidosis laktat, memiliki potensi terbentuknya lingkaran setan dimana menurunnya pH intrasel didalam hati akan menekan pengambilan laktat, yang akan semakin menambah asidosis intrasel seperti yang terjadi pada ekstrasel. Hal ini digambarkan pada gambar 2.11 dibawah ini. Dan siklus ini akan makin diperparah lagi dengan efek depresi pada aliran darah di hati akibat asidosis.[15]



Gambar 2.11. Teori *positive-feedback mechanism operating* untuk menurunkan pH sistemik pada kondisi Asidosis Laktat yang berat[15] (dikutip dari: Madias NF, 1986)

Organ yang paling menonjol dalam merespon kondisi yang tidak sesuai dengan mekanisme diatas adalah ginjal. Bukti secara in-vitro dan in-vivo menunjukkan bahwa kondisi asidosis akan meningkatkan *uptake* laktat oleh ginjal dan menggunakannya melalui proses glukoneogenesis. Adaptasi ini akan tampak 2-4 jam setelah terjadinya asidosis.[15]

Peranan ginjal akan ditingkatkan untuk tetap memanfaatkan laktat selama proses asidosis terjadi meskipun terjadi penurunan *renal blood flow*. Bagaimana mekanisme yang mendasari efek yang berlawanan akibat asidosis terhadap penggunaan laktat oleh ginjal dan hati masih belum jelas.[15]

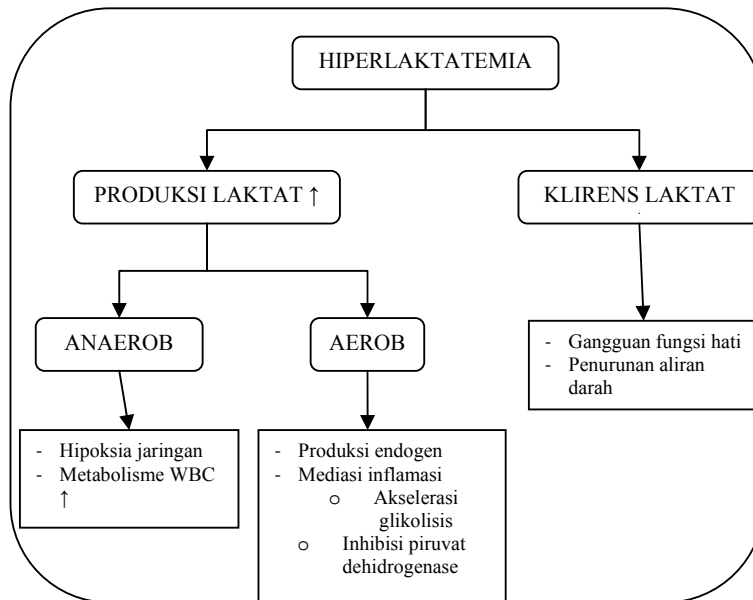
Tabel 2.4. Pengaruh kondisi asam-basa terhadap metabolisme laktat[15]

	Asidosis	Alkalosis
Sintesa laktat (Glikolisis)	↓	↑
Penggunaan laktat (Glukoneogenesis)		
Hati	↓	
Ginjal	↑	
Produksi laktat di jaringan	↓	↑

Tabel 2.4 diatas menunjukkan efek pH sistemik terhadap metabolisme laktat. Kondisi asidosis akan menghambat sintesa laktat, menghambat *uptake* laktat oleh hati tetapi akan merangsang keluar serta pemanfaatan laktat oleh ginjal. Sebaliknya pada kondisi alkalosis, merangsang sintesa maupun pemanfaatan laktat. Studi-studi yang menyebutkan bahwa pada kondisi tertentu yang merangsang produksi laktat, seperti exercise dan hipoksemia, akan menekan produksi laktat akibat asidosis, serta meningkat akibat alkalosis. Derajat beratnya asidosis, yang seringkali muncul terkait baik primer maupun sekunder akibat gangguan hemodinamik akan menambah rumitnya menjelaskan kompleksnya masalah ini. Ada kemungkinan selama terjadinya asidosis yang berat, pH menyebabkan peningkatan produksi laktat akibat kegagalan penggunaan laktat di hati.[15]

2.7 Interpretasi Hiperlaktatemia

Hiperlaktatemia dapat disebabkan peningkatan produksi laktat anaerob atau aerob, dan umumnya disertai penurunan klirens laktat.[1, 6] Hiperlaktatemia oleh karena produksi laktat yang berlebih terjadi saat tubuh menghasilkan ATP pada keadaan anaerob, seperti pada keadaan hipoksia jaringan. Sedangkan kurangnya metabolisme laktat oleh hati dan ginjal, melibatkan penurunan transport laktat oleh oksidasi atau diubah menjadi glukosa melalui proses glikolisis (gambar 2.12).[40]



Gambar 2.12. Interpretasi dari hiperlaktatemia. Konsentrasi laktat darah merupakan hasil dari keseimbangan antara produksi laktat dan klirens laktat[40]
(Dikutip dari: Layon dkk, 2004)

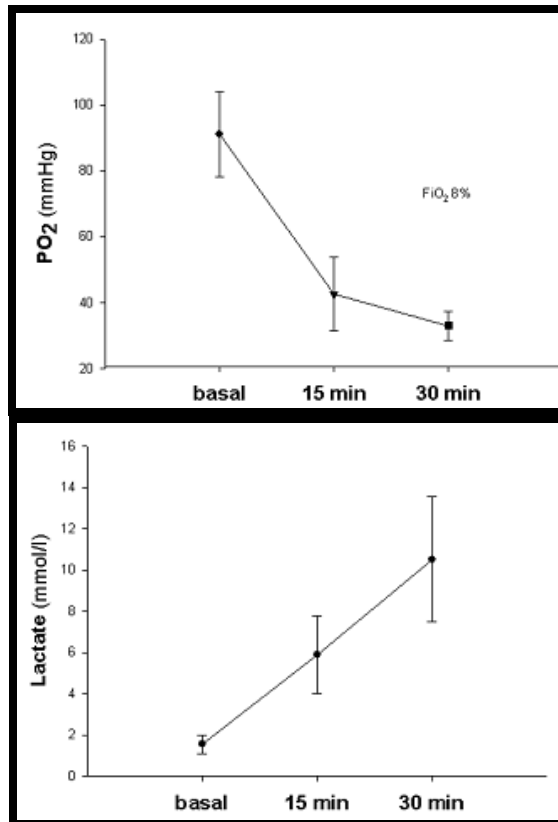
Kondisi hipoksia pada jaringan harus segera diatasi karena dapat menyebabkan kegagalan organ multipel dan kematian organ. Hipoksia jaringan dapat terjadi menyeluruh, ataupun lokal. Pemberian ARV dapat menginduksi kegagalan transfer energi sitokrom yang menyebabkan asidosis laktat berat hingga kematian. Produksi laktat aerob, merupakan hasil dari aktivasi kaskade inflamasi.

Oleh karena itu, hiperlaktatemia dapat merupakan pertanda dari status inflamasi yang berat. Pada pasien dengan asidosis laktat yang tidak jelas penyebabnya, maka adanya fokus infeksi harus dipastikan. Jika ditemukan adanya gangguan pada klirens laktat, mungkin disebabkan karena gangguan metabolisme hati, atau penurunan perfusi darah di hati akibat gangguan hemodinamik.[25]

2.7.1 Laktat untuk deteksi hipoperfusi jaringan

Banyak parameter yang bisa digunakan untuk deteksi hipoperfusi jaringan, diantaranya produksi urin dan tingkat kesadaran. Sedangkan perfusi di organ lainnya sangat sulit untuk diukur menggunakan pemeriksaan klinis. Organ-organ tubuh seperti saluran pencernaan, hati, dan otot sering mengalami *silent ischaemia*. Banyak peneliti menyatakan bahwa kadar asam laktat berkorelasi dengan derajat hipoperfusi dan syok serta memiliki nilai prognostik.[41, 42]

Sebelumnya sudah diketahui bahwa laktat merupakan salah satu produk yang dihasilkan selama metabolisme pada kondisi hipoksia, sehingga laktat dipertimbangkan penggunaannya sebagai petanda hipoksia jaringan. Valenza dkk (2005) menunjukkan kadar laktat meningkat dengan cepat dalam hitungan menit dan proporsional terhadap adanya defek metabolisme oksidatif (gambar 2.13). Bagaimanapun juga pengukuran laktat plasma menunjukkan keseimbangan antara produksi dan klirens laktat. Gangguan hati juga berpengaruh pada peningkatan kinetik laktat.[43, 44] Laktat sudah digunakan sebagai petanda pasien dalam kritis sejak tahun 1964.[45] Pada tahun 1970, Weil dan Afifi menunjukkan hubungan antara konsentrasi laktat dengan *outcome* klinis. Laktat plasma dapat digunakan sebagai alat untuk membedakan pasien dengan atau tanpa gangguan hemodinamik, proses ini hampir sama dengan definisi laktat asidosis tipe B.[44]



Gambar 2.13. Peningkatan produksi laktat selama kondisi hipoksia[44]
(Dikutip dari: Valenza F dkk, 2005)

2.7.2 Peningkatan laktat sebagai adaptasi terhadap hipoksia

Keterbatasan oksigen menyebabkan penurunan kebutuhan energi dengan mengistirahatkan proses lintas transmembran dari ion. Energi yang diperlukan untuk memompa ion melewati membran dan melawan gradien elektrokimia pada kenyataannya lebih besar daripada kondisi istirahat. Kanal ion diistirahatkan dalam rangka menurunkan kebutuhan energi.[40] Dalam proses pengaturan oksigen, kekurangan oksigen akan menyebabkan dimatikannya proses-proses seluler yang memerlukan energi. Ketidakseimbangan kebutuhan dan ketersediaan oksigen mengarah pada kematian sel. Manusia tidak selalu mengalami kematian dalam kondisi hipoksia karena dapat melakukan adaptasi.[41]

Aliran darah mengalir ke organ-organ distal sesuai dengan hukum fisika sederhana. Hukum Hagen Pousille's mengemukakan bahwa aliran tergantung dari gradien tekanan dari awal hingga ke bagian distal aliran dan dipengaruhi panjang dan ukuran dari pembuluh darah. Tekanan awal yang berasal dari fungsi jantung dan tonus vaskuler didistribusikan ke aliran selanjutnya. Hal ini yang mendasari aliran distribusi ke organ, memberikan kontrol terhadap persarafan lokal dari ukuran pembuluh darah sehingga berperan dalam pengaturan resistensi vaskuler. Vasokonstriksi dan atau vasodilatasi dari pembuluh darah yang berbeda pada kondisi kritis menyebabkan distribusi aliran darah didahulukan pada organ-organ utama. Tujuannya adalah untuk mempertahankan integritas dari ketahanan tubuh. Hal ini merupakan bentuk adaptasi yang mendasar pada kondisi hipoksia.[44]

Beberapa tahun yang lalu, para klinisi meneliti tentang ketergantungan VO_2/DO_2 . Ketergantungan ini didefinisikan sebagai titik kritis bawah dimana VO_2 tergantung pada DO_2 . Ketergantungan VO_2/DO_2 dapat dilihat sebagai suatu mekanisme adaptasi organisme karena kurangnya oksigen, sehingga konsumsi energi berkurang. Kondisi ini dalam jangka panjang mungkin memberikan efek yang buruk, tetapi ini merupakan metode bertahan hidup dari sel.[44]

Salah satu dari pengaturan ulang metabolisme yang perlu diingat dan penting adalah efek Pasteur. Dalam kondisi kekurangan oksigen, piruvat yang dihasilkan dari konversi glukosa secara anaerob tidak dapat memasuki siklus Krebs melalui *Acetyl-coenzyme A* untuk memproduksi energi. Konversi piruvat menjadi laktat memungkinkan pembentukan energi tanpa adanya oksigen. Hal ini merupakan mekanisme adaptasi utama untuk bertahan pada kondisi hipoksia.[41, 46]

Sementara itu, penggunaan laktat dalam jalur metabolik untuk glukoneogenesis pada hati akan menurunkan oksidasi glukosa melalui resistensi insulin dan mengarahkan ulang kompartementalisasi dari metabolisme glukosa/laktat antara tipe sel-sel yang berbeda pada organ yang sama.[41, 46]

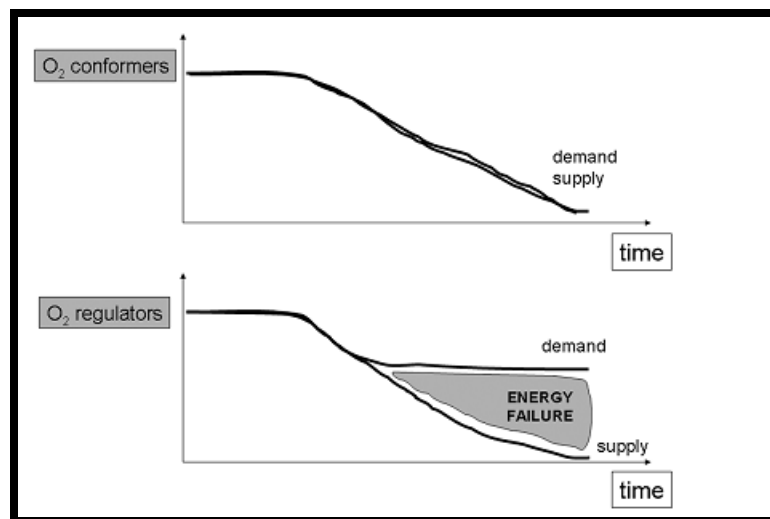
Berdasarkan pandangan Stewart, produksi laktat akan menyebabkan modifikasi dari konsentrasi ion H^+ . hal ini menghasilkan penambahan proton pada CO_2 dengan persamaan disosiasi $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$ ke arah kiri menyebabkan pelarutan dari CO_2 . Baik CO_2 dan proton menggerakkan kurva disosiasi hemoglobin ke kanan, sehingga menghasilkan transfer oksigen yang lebih baik.[47]

Pengaruh pH pada respon adaptif sangatlah penting. Kondisi asidemia ($pH < 7.2$) mempengaruhi stabilitas hemodinamik. Pada kenyataannya, jaringan dalam metabolismenya memerlukan laktat sebagai metabolit intermediet untuk bertahan, produksi laktat sendiri bergantung pada derajat pH.[47]

Penghambatan fosfofruktokinase oleh pH yang rendah, menurunkan penggunaan dari glukosa, yang mungkin merupakan strategi untuk menghindari konsumsi yang berlebihan dari glukosa. Selain itu, derajat pH juga mengatur pengambilan laktat dari darah melalui otot dan skeletal yang mengalami hipoksia.[48]

Hal lain yang perlu diketahui adalah bahwa defisiensi oksigen pada mitokondria akan merangsang sel mengalami apoptosis. Ini merupakan faktor kunci lainnya yang berperan dalam regulasi genetik untuk adaptasi dalam kondisi hipoksia.[44]

Pada gambar 2.14 bahwa mekanisme untuk menjaga keseimbangan energi adalah sangat terbatas.[5] Sekali adaptasi sudah melewati titik *threshold*, maka akan mengarah pada kegagalan energi. Hal ini dapat dihitung sebagai keseimbangan antara produksi ATP dan penggunaan ATP (ATP turnover) berdasarkan rumus : $([ATP] + 0.5[ADP] / ([ATP] + [ADP] + [AMP]))$. Rasio antara 0.8 dan 0.95 dipertimbangkan sebagai normal untuk bertahan, menunjukkan sintesis ATP yang mencukupi pada mitokondria.[49]



Gambar 2.14. Ketidakseimbangan antara suplai dan konsumsi oksigen memicu kegagalan energi [44]
(Dikutip dari: Valenza F dkk, 2005)

2.7.3 Kadar Laktat Darah sebagai Prediktor Prognosis Pasien Kritis

Pada dasarnya asam laktat menjadi tidak normal dengan titik tolaknya ketika terganggunya glukosa pada jaringan. Laktat terdapat pada sel dan di kirim ke hati, dan ketika laktat dioksidasi kembali menjadi glukosa pada kondisi menurunnya oksigenasi jaringan, asam laktat di hasilkan oleh siklus anaerob untuk menghasilkan energi. Vincent dkk (2000) menyebutkan laktat darah sebagai nilai prediksi pada tingkat laktat awal dan sebagai respon terhadap resusitasi.

Adapun nilai normal yaitu 2 mmol/L.[50] Menurut Abramson dkk (2001) dibutuhkan waktu untuk menormalkan kadar laktat serum sebagai faktor prognostik yang penting untuk bertahan hidup yaitu : 24 jam bertahan hidup, 24 – 48 jam mortalitas 25%, dan > 48 jam mortalitas 86%.[37]

Rasio laktat terhadap piruvat merupakan indikator yang baik untuk status redoks jaringan daripada laktat saja, namun pemeriksaan piruvat tidak rutin tersedia. Pemeriksaan lain yang menunjukkan adanya hipoksia jaringan adalah mengukur pH, prinsipnya jika terjadi ketidakseimbangan antara perfusi dan kebutuhan oksigen, pH akan turun sehingga timbul asidosis dan hal ini menunjukkan perfusi yang tidak adekuat.[39]

Pada pemeriksaan jika nilai asam laktat >2,5 mmol/L merupakan hasil dari metabolisme anaerob dan menyebabkan peningkatan *cardiac output* (CO) dan juga penghantaran oksigen harus diusahakan sehingga harus segera diterapi. Nilai laktat serial mungkin dapat memperbaiki nilai prognostik dan membantu sebagai petunjuk terapi.[37]

Dari banyak kasus yang dilaporkan kepada FDA, pasien dengan asidosis laktat, 56% berakhir fatal. Beberapa penelitian singkat menunjukkan tingkat kematiannya 100%. Meskipun dalam seri lain, hanya ada 1 kematian pada 102 pasien dengan kadar laktat serum di atas 2,5 mmol / L.[51]

Studi observasional terbaru dengan pendekatan kohort pada pasien kritis membuktikan bahwa ada hubungan antara hiperlaktatemia dengan mortalitas. Mekanisme yang mengatur kecepatan produksi dan klirens laktat pada kondisi ini masih belum sepenuhnya dipahami. Selama *exercise*, hiperlaktatemia jelas merupakan hasil ketidakseimbangan antara *oxygen delivery* dan kebutuhan energi.

Pada pasien kritis, timbulnya hiperlaktatemia lebih kompleks. Mekanisme yang paling mungkin adalah hipoperfusi, mekanisme upregulasi glikolisis akibat mediator-mediator inflamasi, perubahan mekanisme klirens laktat serta meningkatnya pola pernapasan.[52]

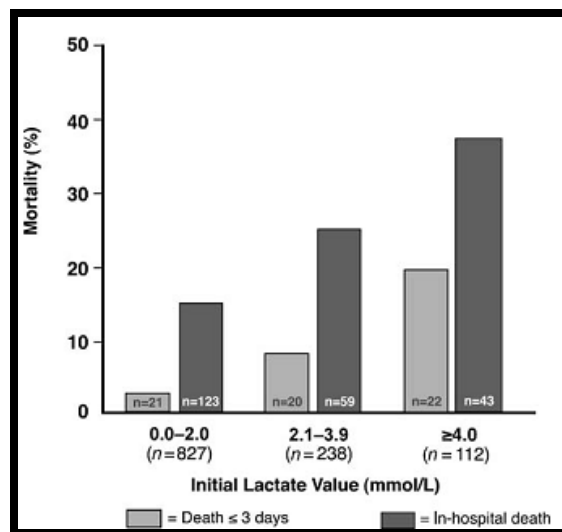
Keterbatasan indikator yang dapat diandalkan untuk menilai adanya hipoksia dan monitoring terhadap efektifitas intervensi terapi yang diberikan menjadi tantangan utama dalam pengobatan pasien kritis.[52] Khosravani dkk[12] mendapatkan hubungan independen antara kematian dengan kadar laktat. Mereka melihat hubungan independen antara kematian dan kadar laktat $>2,0$ mmol/L. Hasil ini menguatkan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa hiperlaktatemia ringanpun memiliki *outcome* buruk. Dan studi lain menunjukkan angka kematian mencapai hampir 70% yang berhubungan secara independen dengan kadar laktat minimal 3,5 mmol/L.[53] Kegagalan meningkatkan survival dengan meningkatkan *oxygen delivery* sistemik menunjukkan ada mekanisme lain selain hipoperfusi jaringan.[54] Hiperlaktatemia ditafsirkan sebagai penanda metabolisme anaerob sekunder dalam kaitannya dengan ketidakcukupan suplai oksigen yang menyebabkan stres seluler.[52]

Pada pasien Sepsis dan syok

Akumulasi laktat paling sering terjadi karena peningkatan produksi melalui metabolisme anaerob. Pada sepsis, syok dan pasca operasi terjadi peningkatan kadar laktat akibat hipoksia jaringan atau hipoperfusi. Kondisi ini disebut hiperlaktatemia preselular.[55] Sebanyak 18 penelitian observasional menyatakan bahwa laktat dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas.[56]

Kadar normal laktat darah pada pasien sehat adalah $1 \pm 0,5$ mmol/L dan pada pasien kritis meningkat sampai 2 mmol/L. Pada penelitian Smith didapatkan kadar laktat $\geq 1,5$ mmol/L memiliki angka mortalitas sebesar 61,4% sehingga pada pasien dengan kadar laktat antara 1,5-2 mmol/L harus tetap diwaspadai masih terjadi hipoksia jaringan yang bisa meningkatkan risiko kematian.[14]

Kesimpulan yang sama juga ditunjukkan dalam penelitian oleh Trzeciak dkk (2007). Pasien dengan kadar laktat saat di UGD > 4 mmol/L berisiko enam kali lipat meninggal dalam tiga hari dengan nilai sensitifitas 19%, spesifisitas 93%, PPV 38% dan NPV 83% serta rasio odds 3.0 (gambar 2.15). Trzeciak menyimpulkan bahwa peningkatan kadar laktat pasien sepsis berat disebabkan hipoperfusi dan gangguan metabolisme. Angka harapan hidup pasien dengan kadar laktat < 4 mmol/L lebih tinggi dibandingkan dengan kadar laktat > 4 mmol/L.[50, 55] Hasil penelitian oleh Baker dkk pada pasien-pasien syok menunjukkan bahwa durasi hiperlaktatemia atau *lactime* juga memiliki nilai prognostik. *Lactime* merupakan durasi kadar laktat diatas 2 mmol/L.[18]



Gambar 2.15. Hiperlaktatemia meningkatkan risiko kematian[55]
(Dikutip dari: Trzeciak dkk, 2007)

Dari semua parameter, durasi hiperlaktatemia (*lactime*) merupakan yang terbaik untuk memperkirakan kematian dan gagal organ. Bakker menghubungkan kadar laktat dengan skoring gagal organ (*organ failure score*). Adanya disfungsi organ pada kondisi syok septik bisa disebabkan oleh respon imun yang berlebihan dan hipoksia selular. Kadar sitokin dalam darah yang meningkat juga berhubungan dengan adanya gagal multi organ dan meningkatnya risiko kematian. Pemberian oksigenasi adekuat dapat mencegah perkembangan gagal organ.[18]

2.8 Pengukuran Laktat Darah

Banyak kontroversi mengenai pengukuran laktat darah. Mizock BA tahun 1998 dan Broder G dkk tahun 2005 menyebutkan bahwa pengukuran laktat darah paling akurat menggunakan darah arteri. Menurut mereka, darah arteri bisa mewakili kondisi hipoperfusi jaringan sedangkan darah vena sering terpengaruh oleh perubahan perfusi yang bersifat lokal. Sampel darah vena sering menimbulkan hasil negatif palsu terutama jika diambil dari vena perifer.[49, 57]

Penelitian keduanya dibantah oleh Adams J dkk (2004) yang menyimpulkan bahwa pengukuran laktat darah dari sampel vena perifer juga akurat dengan sensitifitas 100% dan spesifisitas 86%. Penelitian mereka berdasar pada sulitnya mengambil sampel darah arteri pada pasien-pasien yang sakit kritis sehingga diperlukan metode yang lebih mudah dan murah. Beberapa penelitian terbaru menyebutkan bahwa kadar laktat paling efektif diperiksa dari sampel *wholeblood*. Hal ini disebabkan karena dengan menggunakan *wholeblood* diperlukan sampel lebih sedikit dan hasilnya akan diperoleh lebih cepat. Kadar laktat dipengaruhi oleh penggunaan ringer laktat, terutama jika sampel darah diambil dari kateter yang sama dengan tempat infus.[58]

Younger dkk tahun 2005 melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar laktat darah arteri dan vena (tabel 5). Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang kuat antara kadar laktat darah arteri dan vena. Kadar laktat vena sedikit lebih tinggi dibandingkan darah arteri dengan perbedaan $\pm 0,18$ mmol/L.[59]

Tabel 2.5. Kadar laktat darah normal[59]

Sumber sampel	Kadar laktat (mg / dl)	Kadarlaktat (mmol / L)
L)		
Darah kapiler		
- Bayi baru lahir	< 27	0.0 – 3.0
- Anak	5 – 20	0.56 – 2.25
Vena	5 – 20	0.5 – 2.2
Arteri	5 – 14	0.5 – 1.6

Caranya adalah melalui pemeriksaan analisa gas darah menggunakan teknik amperometri enzimatis dengan masa respon sekitar 2 menit. Untuk memperoleh hasil yang valid, pengukurannya harus dilakukan secepatnya antara pengambilan sampel dengan analisisnya (< 5 menit, siring disimpan dalam pendingin). Pengukuran piruvat dapat digunakan, tetapi metode ini membutuhkan banyak waktu, dan sering terjadi kesalahan dalam hasil.[59] Pada banyak pasien kritis, baik anion gap maupun pH arteri dapat mencerminkan ada atau beratnya asidosis laktat. Oleh karena itu, penilaian yang paling akurat untuk menilai beratnya asidosis laktat adalah dengan pemeriksaan kadar laktat darah. Apabila terjadi gagal sirkulasi, pemeriksaan laktat serial membantu untuk memantau hipoperfusi dan respon terhadap intervensi yang diberikan.[48]

2.9 Pengaruh Dialisis terhadap Perubahan Kadar Laktat

Hiperlaktatemia sering dijumpai pada pasien yang mendapatkan *renal replacement therapy* (RRT) dengan menggunakan cairan dialisat yang mengandung laktat, khususnya pada pasien dengan syok, disfungsi hepar dan kegagalan metabolisme laktat. Asidosis laktat pada pasien dengan sakit berat yang menerima RRT didapatkan memiliki hubungan dengan peningkatan mortalitas. Laktat eksogen pada cairan intravena dapat meningkatkan kadar laktat darah terutama pada pasien dengan kegagalan metabolisme laktat. Pemberian cairan tambahan sebaiknya tidak mengakibatkan perubahan konsentrasi asam laktat dalam darah.[60]

Levrut dkk dan Newsholme dkk mempelajari efek *renal replacement therapy* (RRT) pada metabolisme laktat. Dari 10 pasien kondisi kritis dengan gagal ginjal akut dan konsentrasi laktat darah yang stabil, diberikan infuse sodium laktat selama 15 menit untuk mengevaluasi metabolisme laktat total dalam plasma. Ditemukan pada saat akhir dari infuse laktat, median dari konsentrasi laktat darah meningkat walaupun dengan RRT. Peneliti menyimpulkan bahwa hemofiltrasi venovenous berkesinambungan dengan dialisis tidak dapat memenuhi produksi laktat yang berlebihan.[61]

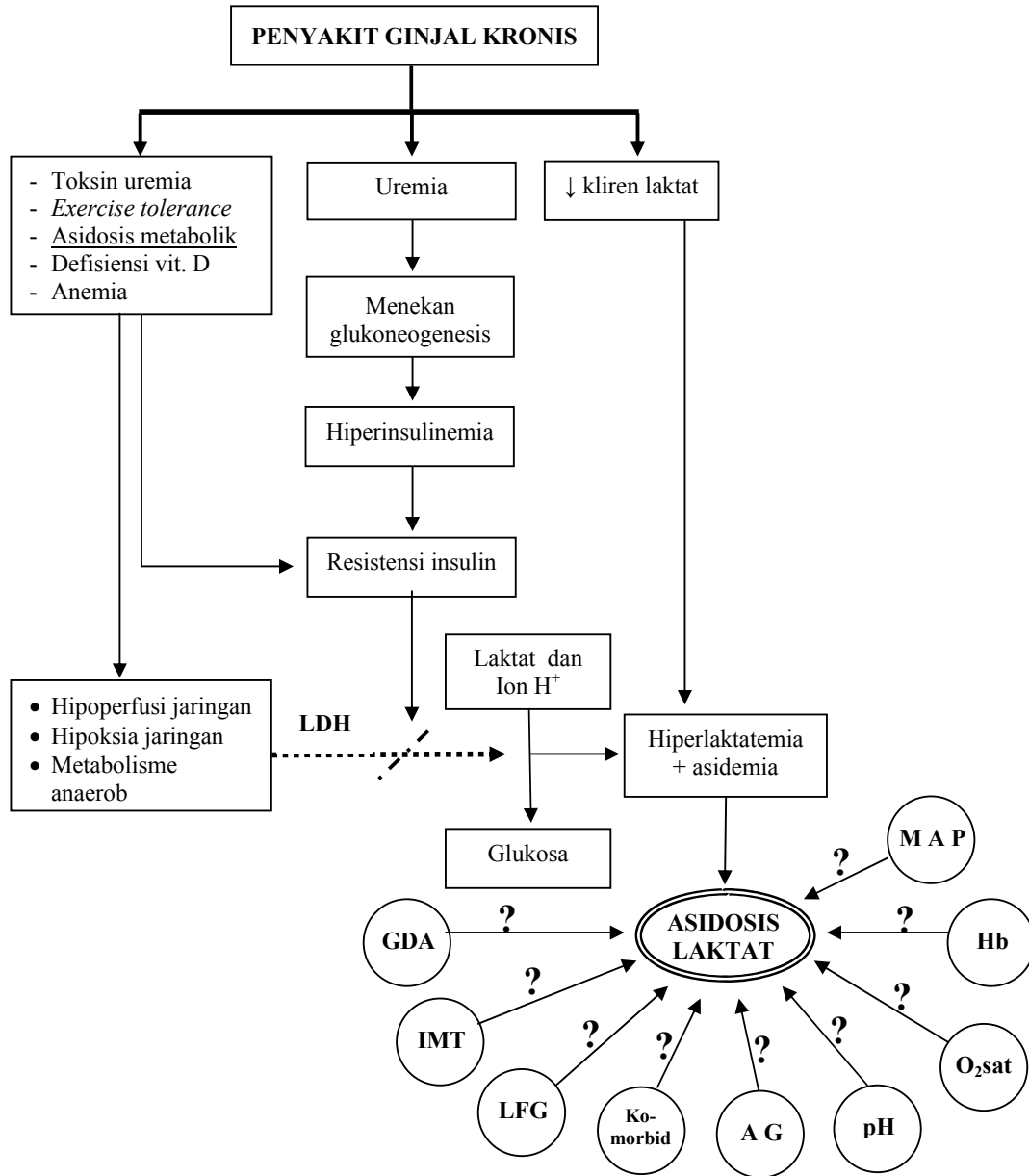
Dialisis peritoneal belum menunjukkan hasil yang lebih efektif karena sebagian besar cairan dialisat berbahan dasar laktat dan tidak dapat menurunkan konsentrasi serum laktat. Cairan dialisat berbahan dasar sitrat tidak tersedia dengan mudah. Kebanyakan pasien dengan kondisi kritis berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi hemodialisis dan hemofiltrasi berkesinambungan.[60]

Terdapat beberapa penelitian yang melaporkan penggunaan dialisis untuk mengontrol peningkatan volume dan sodium. Sodium bikarbonat tidak mempengaruhi pH atau konsentrasi laktat, namun dialisis peritoneal dengan buffer bikarbonat mempengaruhi pH dan konsentrasi laktat. Dialisis peritoneal sangat efektif untuk memindahkan laktat. Cairan dialisis yang telah digunakan mengandung laktat antara 2.6-14 mEq/L dan kalkulasi metabolisme laktat dengan dialisis peritoneal rata-rata 21 mL/min.[61, 62]

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

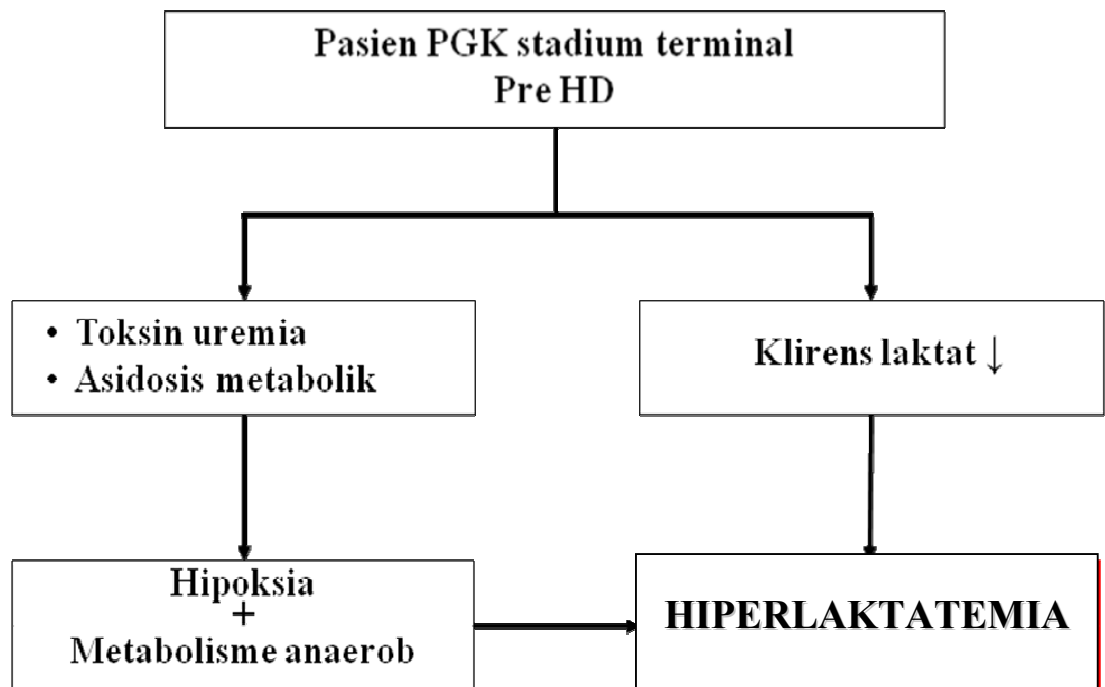
3.1. Kerangka Teori



Gambar 3.1. Patofisiologi timbulnya asidosis laktat pada Penyakit Ginjal Kronis

Item dalam lingkaran akan dievaluasi, dikaitkan dengan variabel lain yang mungkin berperan mempengaruhi kadar laktat pasca HD pertama pasien PGK.

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Kerangka konsep penelitian

3.3 Hipotesa

- Ada korelasi positif antara laju filtrasi glomerulus, kadar hemoglobin, saturasi oksigen dan adanya factor komorbid dengan kadar laktat pasien PGK setelah menjalani hemodialisa pertama.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Rancang penelitian ini adalah *survey* selama enam setengah bulan pada pasien-pasien PGK yang menjalani HD pertama kali di RS. Dr. Saiful Anwar Malang, dengan mengumpulkan beberapa data untuk mengetahui korelasi antara beberapa variabel dengan kadar laktat pasca HD pertama.

4.2 Populasi

- Populasi target: pasien PGK stadium terminal dan berobat ke RSSA.
- Populasi terjangkau: pasien PGK yang menjalani HD pertama kali yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.3 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.

Sampel penelitian diperoleh dengan cara *survey*, meliputi semua pasien yang baru terdiagnosis PGK stadium terminal yang akan menjalani HD pertama di RSSA Malang, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

- Tempat : Instalasi Rawat Inap I Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang.
- Waktu : mulai 1 Oktober 2010 sampai 15 Mei 2011.

4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi :

❖ *Kriteria Inklusi* :

1. Semua penderita yang baru didiagnosis PGK stadium terminal dan akan menjalani HD pertama.
2. Usia >14 tahun
3. Menyatakan bersedia ikut serta (*informed consent*)

❖ *Kriteria Eksklusi* :

1. Pasien PGK yang menolak tindakan HD
2. Pasien dengan data kadar laktat yang tidak lengkap.

4.6 Identifikasi Variabel

- **Variabel bebas** adalah
 - *Parameter klinis* : indeks massa tubuh (IMT), komorbid, mean arterial pressure (MAP)
 - *Parameter lab.* : hemoglobin (Hb), laju filtrasi glomerulus (LFG), glukosa darah acak (GDA), anion gap (AG), pH, saturasi oksigen (O₂sat).
- **Variabel tergantung** adalah kadar laktat yang diambil dari sampel darah arteri.

4.7 Definisi Operasional :

Untuk menghindari makna ganda dan kerancuan dalam pengukuran, analisis serta kesimpulan dalam penelitian ini, maka dibuat definisi operasional konsep/ variabel sebagai berikut:

1. **Hiperlaktatemia** adalah peningkatan persisten yang ringan sampai sedang kadar laktat darah (2-5 mmol/L) tanpa disertai asidosis metabolik.[11, 38, 52]

2. **Penyakit Ginjal Kronis** adalah:

- Kerusakan ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 bulan, yaitu kelainan struktur atau fungsi ginjal, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus berdasarkan kelainan patologis atau petanda kerusakan ginjal seperti proteinuria, atau kelainan pada pencitraan.
- Laju filtrasi glomerulus < 60 ml/ menit/ $1,73\text{ m}^2$ selama lebih dari 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.[63, 64]

3. **Laju Filtrasi Glomerulus** adalah suatu pengukuran guna mengetahui fungsi ekskresi ginjal serta dapat pula untuk menentukan derajat atau stadium penyakit ginjal. Perhitungannya menggunakan metode Cockcroft-Gault dengan memasukkan faktor jenis kelamin, usia (dalam tahun), berat badan (dalam kg) dan kadar kreatinin (dalam $\mu\text{mol/L}$). Rumusnya sebagai berikut:

$$\frac{(140-\text{usia}) \times \text{BB} \times (0.85 \text{ pada wanita})}{72 \times \text{kadar kreatinin}}$$

Hasil perhitungannya dinyatakan dalam mL/menit.[65, 66]

4. **Hemoglobin** adalah komponen utama sel darah merah yang terdiri dari dua pasang globin dan empat heme yang masing-masing memiliki satu atom Fe. Hemoglobin diukur dengan menggunakan metode cyanmethemoglobin, hasilnya dinyatakan dalam g/dL.[67]

5. **Saturasi oksigen** adalah kemampuan hemoglobin untuk mengikat dan membawa oksigen dalam darah arteri. Pemeriksaan yang dilakukan adalah dengan mengambil sampel darah arteri penderita PGK menggunakan spuit 3 cc yang telah ditambahkan heparin 0.2 ml pre dan pasca HD pertama untuk dilakukan analisa gas darah.
6. **Komorbid** adalah penyakit penyerta yang ada pada pasien-pasien PGK stadium terminal, baik penyakit yang menyebabkan kegagalan fungsi ginjal itu sendiri, maupun yang tidak terkait dengan PGK.
7. **Glukosa darah acak**, kadarnya diukur dengan mengambil sampel vena pasien PGK stadium terminal, dan dilakukan pengukuran menggunakan stik, hasilnya dinyatakan dalam mg/dL.
8. **Indeks Massa Tubuh** adalah sebuah indikator gizi yang dihitung dengan cara membagi berat badan (dalam kg) dengan hasil kuadrat tinggi badan (dalam m²). Hasil IMT dinyatakan dalam kg/m²). [68]
9. **Anion gap** adalah selisih antara elektrolit, ion positif (kation) yaitu natrium dan kalsium, dengan ion negatif (anion) yang meliputi klorida dan bikarbonat serum untuk memastikan sudah tercapainya keseimbangan asam basa. Disimpulkan dalam rumus: $([Na] + [K]) - ([Cl] + [HCO_3])$. Hasilnya dalam satuan mEq/L.

10. pH darah diukur dengan mengambil sampel darah arteri penderita PGK menggunakan spuit 3 cc yang telah ditambahkan heparin 0.2 ml pre dan pasca HD pertama untuk dilakukan analisa gas darah.

11. Mean Arterial Pressure dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\frac{(2 \times \text{TDD}) + \text{TDS}}{3}$$

TDS = tekanan darah sistolik

TDD = tekanan darah diastolik

4.8 Cara kerja

4.8.1 Pemeriksaan penderita

Pemeriksaan dilakukan pada semua penderita dengan PGK stadium terminal (anamnesa, gejala dan tanda klinis, pemeriksaan laboratorium).

a. Anamnesa

Identitas penderita : nama, alamat, umur dan jenis kelamin.

Keluhan-keluhan yang terkait dengan penyakit PGK stadium terminal dan riwayat terapi yang telah diterima sebelumnya serta riwayat penyakit sebelum pasien didiagnosis PGK stadium terminal.

b. Pemeriksaan fisik

Dilakukan pemeriksaan fisik : suhu, nadi, frekwensi pernapasan, tekanan darah, waktu pengisian kapiler.

Pemeriksaan tekanan darah menggunakan alat monitor pengukur tekanan darah digital.

c. Pemeriksaan laboratorium

Dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan laktat darah :

- Sebelum dilakukan HD
- Sesudah dilakukan HD

Alat yang digunakan untuk memeriksa analisa gas darah dan laktat adalah *Nova biomedical*.

4.8.2 Prosedur pemeriksaan spesimen penelitian

Sampel darah yang digunakan dalam penelitian ini adalah darah vena dan arteri penderita PGK stadium terminal. Spesimen darah vena ditampung dalam spuit 5 cc tanpa EDTA, 3 ml dimasukkan kedalam botol yang sudah ditambahkan EDTA untuk pemeriksaan kimia darah, dan sisa 2 ml dalam spuit untuk pemeriksaan DL. Spesimen darah arteri ditampung dalam spuit 3 cc dengan heparin 0,2 cc untuk pemeriksaan analisa gas darah.

4.8.3 Prosedur pengambilan sampel darah vena

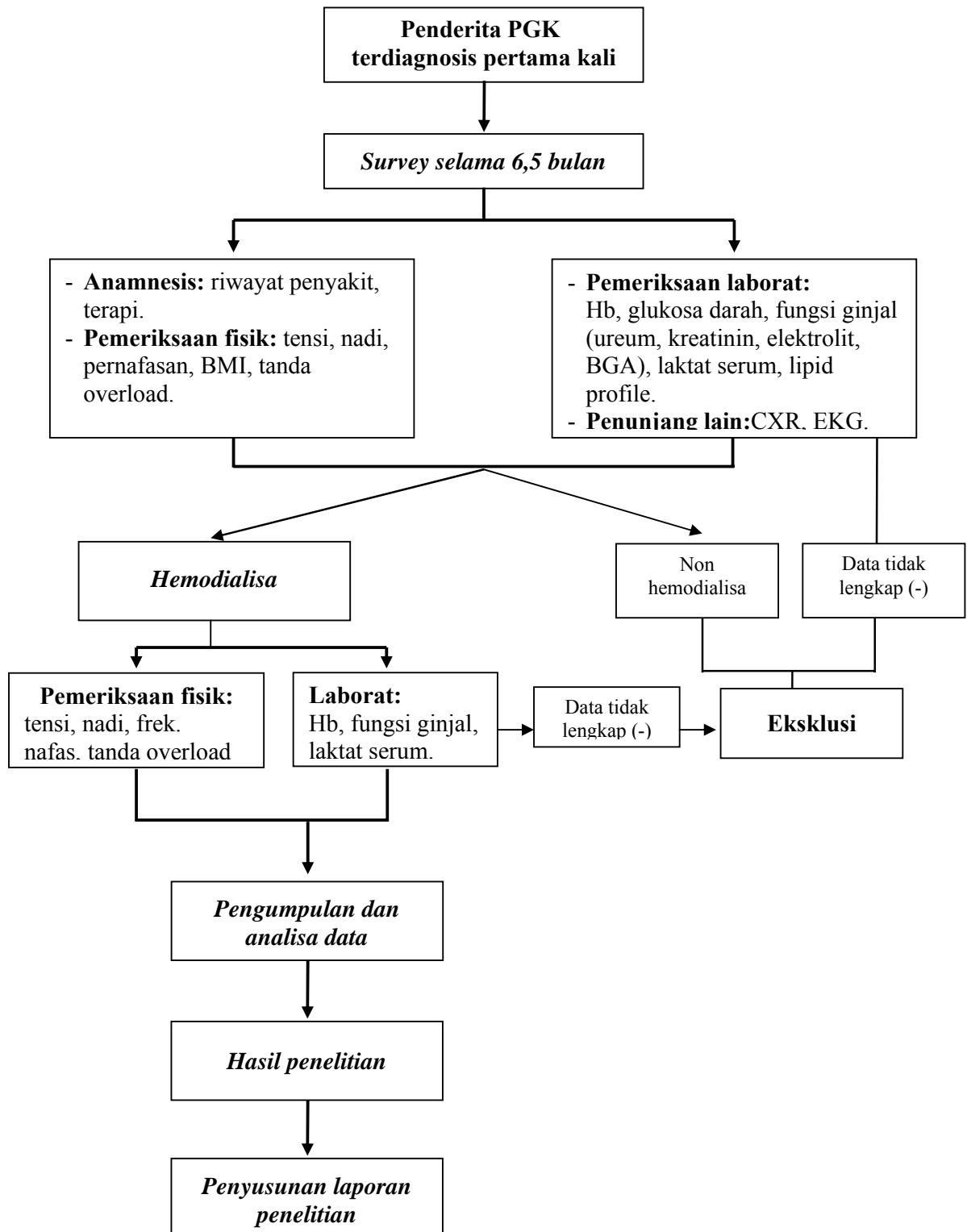
1. Lengan penderita dalam posisi lurus, tidak membengkok di siku.
2. Penderita diminta untuk mengepalkan tangan.
3. *Torniquete* dipasang.
4. Dicari vena *mediana cubiti* atau *sefalika*.
5. Kulit pada bagian yang akan diambil darahnya dibersihkan dengan alkohol 70%, pada saat diambil darahnya kulit dalam keadaan kering untuk mencegah terjadinya hemolisis atau rasa terbakar. Kulit yang sudah kering tidak boleh dipegang lagi.

6. Bagian vena ditusuk dengan lubang jarum menghadap keatas dengan sudut kemiringan 45°. Lalu dilakukan penghisapan darah vena kedalam spuit 5 cc.
7. Setelah volume darah dianggap cukup (5 ml), Tourniquete dilepaskan dan penderita diminta untuk membuka kepalan tangan.
8. Jarum dilepaskan dan segera diusap dengan kapas alkohol 70% untuk menekan daerah yang ditusuk selama 2 menit. Setelah darah berhenti, dipasang plester pada bagian ini selama 15 menit.

4.8.4 Prosedur pengambilan sampel darah arteri

1. Paha atau lengan (tergantung tingkat kesulitan pengambilan sampel) penderita dalam posisi lurus, tidak membengkok dilipat paha atau siku.
2. Dicari arteri *femoralis* atau *mediana cubiti*.
3. Kulit pada bagian yang akan diambil darahnya dibersihkan dengan alkohol 70%, pada saat diambil darahnya kulit dalam keadaan kering untuk mencegah terjadinya hemolisis atau rasa terbakar. Kulit yang sudah kering tidak boleh dipegang lagi.
4. Bagian arteri yang berdenyut ditusuk dengan lubang jarum spuit 3 cc yang sudah diisi heparin 0,2 ml arah tegak luruh kulit. Lalu secara otomatis darah arteri akan masuk kedalam spuit.
5. Setelah volume darah dianggap cukup (3 ml), jarum dilepaskan dan segera diusap dengan kapas alkohol 70% untuk menekan daerah yang ditusuk selama 2 menit. Setelah darah berhenti, dipasang plester pada bagian ini selama 15 menit.

4.9 Kerangka kerja penelitian



Gambar 4.1. Kerangka kerja penelitian

4.10 Analisa statistik

Korelasi dan persamaan estimasi kadar asam laktat dengan gabungan variabel independen dianalisa melalui uji regresi linier multipel dengan mempertimbangkan berbagai uji asumsi regresi linier (uji normalitas, uji linieritas, uji multikolonieritas, uji homoskedastisitas).[69-74]

Persamaan regresi linier adalah $y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + b_6X_6 + b_7X_7 + b_8X_8 + b_9X_9$, dimana:

Y = estimasi variabel dependen (kadar laktat)

b_0 = konstanta

b = koefisien regresi untuk tiap variabel independen

X = variabel independen (LFG, Hb, O₂sat, komorbid, IMT, MAP, GDA, pH dan AG).

sehingga persamaan regresi linier yang digunakan adalah:

$$\text{Kadar laktat} = b_0 + b_1(\text{LFG}) + b_2(\text{Hb}) + b_3(\text{O}_2\text{sat}) + b_4(\text{komorbid}) + b_5(\text{IMT}) + b_6(\text{MAP}) + b_7(\text{GDA}) + b_8(\text{pH}) + b_9(\text{AG})$$

Persamaan regresi ini hanya berlaku bila semua variabel independen berkorelasi bermakna dengan variabel dependen. Bila ada satu atau lebih variabel independen yang korelasinya dengan variabel dependen tidak bermakna, variabel tersebut harus dikeluarkan dari rumus persamaan regresi diatas.[69, 73, 75]

Uji korelasi masing-masing variabel bebas dengan variabel dependen (kadar laktat) dilakukan dengan uji korelasi Pearson, $\alpha=5\%$, confidence interval 95% dan dianggap bermakna jika $p<0,05$.

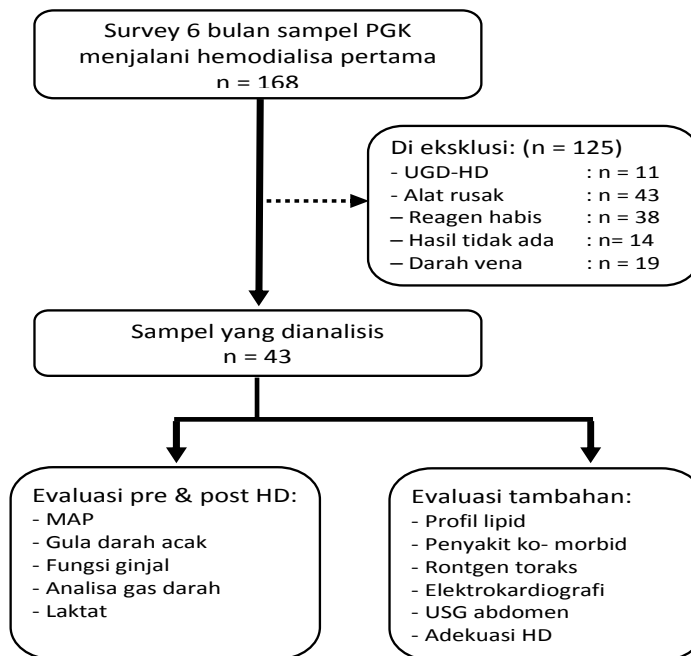
Analisa data menggunakan alat bantu program komputer SPSS for windows v15.0.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik sampel

Jumlah total sampel penelitian selama enam bulan adalah 168 pasien. Selama proses pengumpulan data, 125 sampel dieksklusi karena datanya tidak lengkap, dalam hal ini tidak ada hasil kadar laktat pre dan/ atau pasca HD sehingga tidak bisa dianalisa secara statistik (gambar 5.1).



Gambar 5.1. Diagram pengumpulan data sampel

Sebanyak 43 sampel yang memiliki data lengkap semuanya dianalisis secara statistik, dengan data karakteristik subyek ditampilkan pada tabel 5.1. Dalam tabel ditampilkan data karakteristik subyek yang meliputi pre dan pasca HD untuk membandingkan perubahan variabel antara pre dengan pasca HD.

Berdasar jenis kelamin, sampel terdiri atas 26 laki-laki (60,5%) dan 17 wanita (39,5%) yang menjalani rawat inap diruang perawatan IRNA I Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang. Sedangkan rerata usia sampel adalah $48,4 \pm 12,29$ tahun.

Tabel 5.1. Data karakteristik pasien PGK

Variabel	Data (pre HD)	Data (post HD)	p
n	43	-	
Umur (tahun)	$48,40 \pm 12,29$	-	0,000**
Jenis kelamin (L/P)	26/17 (60,5/39,5%)	-	
Komorbid (ada/tidak)	25/18 (58,1%/41,9%)	-	0,000**
- C H F	4 (9,3%)	-	
- DM	8 (18,6%)	-	0,000**
- Penyakit hati	1 (2,3%)	-	
- Keganasan	3 (7%)	-	
- Sepsis	1 (2,3%)	-	
- Lupus nefritis	1 (2,3%)	-	
- C H F + DM	7 (16,3%)	-	
IMT (kg/m²)	$21,64 \pm 2,99$	$20,47 \pm 2,85$	0,000**
MAP (mmHg)	$110,37 \pm 19,76$	$102,37 \pm 15,99$	0,000**
Hb (mg/dl)	$7,67 \pm 2,29$	$8,14 \pm 1,44$	0,275
GDA (mg/dl)	$135,88 \pm 64,99$	$117,63 \pm 49,63$	0,002**
Ureum (mg/dl)	$222,35 \pm 82,39$	$105,38 \pm 43,53$	0,000**
Kreatinin (mg/dl)	$12,69 \pm 6,79$	$5,95 \pm 2,55$	0,000**
Sodium (mmol/l)	$130,72 \pm 6,52$	$134,91 \pm 5,71$	0,000**
Potasium (mmol/l)	$5,32 \pm 0,99$	$3,78 \pm 0,72$	0,000**
Klorida (mmol/l)	$101,28 \pm 6,68$	$103,30 \pm 5,42$	0,043**
pH	$7,33 \pm 0,08$	$7,39 \pm 0,072$	0,001**
HCO₃ (mmol/l)	$15,75 \pm 3,95$	$20,13 \pm 3,21$	0,000**
Saturasi O₂ (%)	$94,65 \pm 4,92$	$95,33 \pm 5,15$	0,280
Laktat (mmol/l)	$1,67 \pm 0,56$	$1,49 \pm 0,53$	0,009**

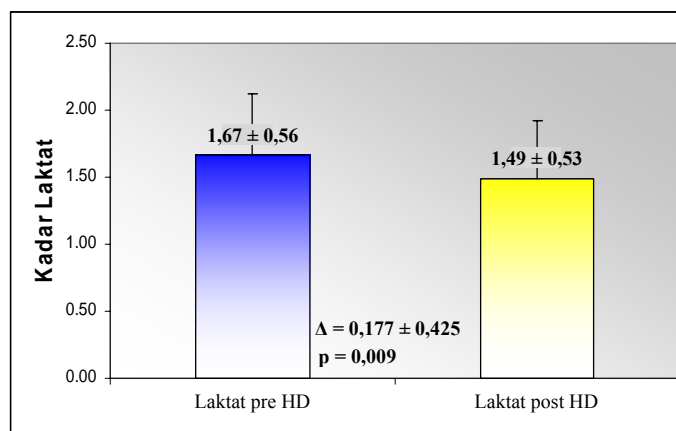
Data: mean \pm SD, PGK: penyakit ginjal kronis, DM: diabetes melitus, IMT: *indeks massa tubuh*, MAP: *mean arterial pressure*, Hb: hemoglobin, GDA: glukosa darah acak, pH: derajat keasaman.

Adanya komorbid juga terdapat pada beberapa sampel, baik komorbid tunggal maupun kombinasi lebih dari satu komorbid. Dengan perincian 4 sampel disertai komorbid payah jantung, 8 sampel dengan diabetes, 1 sampel dengan penyakit hati kronis, 3 sampel dengan keganasan diantaranya karsinoma serviks dan buli, 1 sampel dengan sepsis dan 1 sampel dengan lupus nefritis, serta 7 sampel dengan kombinasi payah jantung dan diabetes.

5.2 Korelasi kadar laktat dengan kelompok variabel

Semua sampel menjalani HD pertama dan dilakukan evaluasi klinis dan laboratorium pasca HD, yang meliputi kadar laktat, fungsi ginjal dan variabel-variabel lainnya seperti saat pre HD untuk menganalisa perbedaan tiap variabel pre dan pasca HD. Pada penelitian ini, perlakuan HD dianggap sama pada tiap sampel karena faktor adekuasi HD sangat tergantung pada kondisi individu tiap sampel, sehingga tidak dilakukan analisa tersendiri terhadap adekuasi HD tersebut.

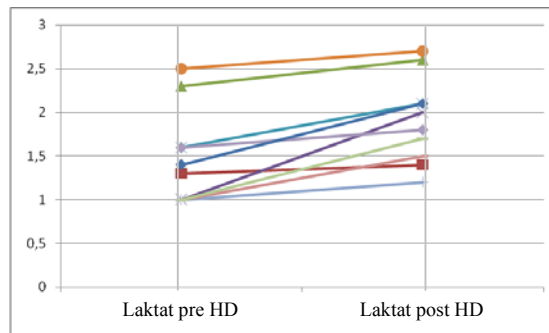
Didapatkan kadar laktat pasca HD yang berbeda bila dibandingkan dengan saat pre HD. Adapun perbedaan kadar tersebut ditampilkan pada gambar 5.2.



Gambar 5.2. Perbandingan kadar laktat pre dan pasca HD

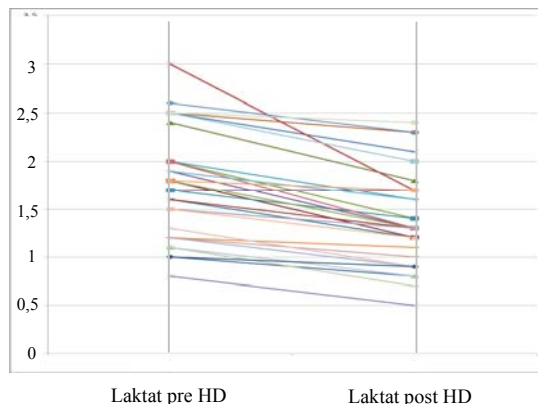
Dari grafik tersebut didapatkan kadar laktat pasca HD (mean = $1,49 \pm 0,53$) menurun dibanding pre HD (mean = $1,67 \pm 0,56$), dengan nilai rerata penurunan kadar laktat tiap sampel mencapai 0,18 mmol/l. Dan perbedaan tersebut dari tiap-tiap sampel berbeda secara signifikan dengan nilai signifikansi p sebesar 0,009, yang berarti kadar laktat pre dan pasca HD berbeda secara bermakna.

Hal ini mengindikasikan bahwa perubahan kadar laktat pada tiap sampel memang berbeda-beda tetapi lebih didominasi oleh kadar laktat yang menurun pasca HD. Grafik kenaikan kadar laktat pasca HD pada sepuluh sampel ditampilkan pada gambar 5.3.



Gambar 5.3. Grafik pasien dengan kenaikan kadar laktat pasca HD

Sedangkan gambar 5.4 berikut menunjukkan grafik penurunan kadar laktat pasca HD pada sebagian besar sampel.



Gambar 5.4. Grafik penurunan kadar laktat sebagian besar sampel pasca HD

Berdasarkan grafik 5.3 dan 5.4 diatas, dapat ditunjukkan bahwa ada 10 sampel (23,3%) yang kadar laktatnya justru meningkat atau naik pasca HD pertama. Tetapi jumlah tersebut jauh lebih kecil bila dibandingkan dengan sebagian besar pasien lainnya dengan kadar laktat yang menurun pasca HD pertama (76,7%). Dan secara statistik, antara kedua kelompok tersebut berbeda bermakna dengan nilai $p < 0,01$.

5.3 Korelasi kadar laktat dengan semua kelompok variabel

Untuk melihat korelasi beberapa variabel dengan kadar laktat pasca HD pertama serta melihat derajat keeratan (multikolonieritas) antar variabel tersebut, digunakan uji korelasi bivariat Pearson. Hal ini diperlukan untuk mengetahui pengaruh variabel yang diteliti terhadap hasil regresi utama penelitian.

Tabel 5.2. Korelasi kadar laktat dengan beberapa variabel penelitian

Variabel	Kadar laktat
Komorbid	$p = 0,009^{**}$; $r = 0,423$
IMT	$p = 0,339$; $r = -0,162$
MAP	$p = 0,253$; $r = -0,193$
Hb	$p = 0,000^{**}$; $r = -0,612$
GDA	$p = 0,274$; $r = -0,185$
pH	$p = 0,810$; $r = 0,041$
Saturasi O₂	$p = 0,201$; $r = -0,215$
LFG	$p = 0,000^{**}$; $r = -0,612$
AG	$p = 0,754$; $r = 0,053$

IMT: indeks massa tubuh, MAP: mean arterial pressure, Hb: hemoglobin, GDA: glukosa darah acak, pH: derajat keasaman, O₂: oksigen LFG: laju filtrasi glomerulus, AG: anion gap. p: probability, r: korelasi Pearson. Penghitungan dengan menggunakan uji bivariat Pearson, $\alpha = 5\%$.

Variabel tersebut meliputi Hb, saturasi O₂, LFG dan komorbid, serta dianalisa juga variabel lain yang mungkin juga berkorelasi dengan kadar laktat pasca HD. Variabel tersebut adalah IMT, MAP, GDA, pH, dan AG. Hasil pengujian ditampilkan pada tabel 5.2 diatas. Dari tabel tersebut ditunjukkan bahwa kadar laktat mempunyai korelasi yang bermakna dengan variabel tertentu saja, yaitu variabel komorbid ($r=0,423$; $p < 0,01$), Hb ($r=-0,612$; $p < 0,01$) serta LFG ($r=-0,612$; $p < 0,01$). Hal ini menunjukkan bahwa tanpa adanya komorbid (berkorelasi positif), makin tinggi kadar Hb (berkorelasi negatif) dan makin tinggi nilai LFG (berkorelasi negatif) akan berkorelasi dengan makin rendah atau turunnya kadar laktat pasca HD pertama, masing-masing dengan derajat keeratan yang rendah.

Berlaku pula sebaliknya, bahwa dengan adanya komorbid, makin rendah kadar Hb dan makin rendah nilai LFG, akan berkorelasi dengan naiknya kadar laktat pasca HD pertama. Sedangkan enam variabel lainnya yang diuji tidak memiliki korelasi secara bermakna dengan kadar laktat pasca HD pertama, dengan masing-masing variabel menunjukkan nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05.

Tetapi paling tidak dari tabel ini dapat disimpulkan bagaimana korelasi keenam variabel bebas tersebut dengan kadar laktat pasca HD. Didapatkan pH dan AG berkorelasi positif, sedangkan variabel IMT, MAP, GDA, dan saturasi O₂ berkorelasi negatif dengan kadar laktat pasca HD.

Untuk mengetahui seberapa besar pengaruh gabungan secara bersama-sama beberapa variabel yang diteliti terhadap perubahan kadar laktat pasien PGK pasca HD pertama, dilakukan uji regresi linier multipel. Didapatkan hasil regresi seperti pada tabel 5.3.

Tabel 5.3. Hasil regresi linier multipel

model	r	R ²	Adjusted R ²	p
1	0,856	0,733	0,581	0,000

Pemilihan variable komorbid, IMT, MAP, Hb, GDA, pH, O₂sat, LFG dan AG berdasarkan metode enter automatic regression model. Perhitungan dengan regresi linier multipel, $\alpha=0,05$, CI 95%.

Hasil uji korelasi regresi linier multipel menunjukkan gabungan variabel IMT, komorbid, MAP, Hb, GDA, LFG, AG, pH, saturasi O₂ mempunyai pengaruh bermakna secara bersama-sama terhadap kadar laktat pasca HD pertama ($p=0,000$) serta mempunyai derajat keeratan yang kuat (multipel $R=0,856$). Gabungan dari semua pengaruh variabel secara bersama-sama mampu menjelaskan 73,3% perubahan kadar laktat pasca HD pertama (koefisien determinasi (R^2) = 0,733), sedangkan 26,7% perubahan kadar laktat pasca HD pertama dijelaskan dengan variabel lainnya yang tidak diteliti dalam penelitian ini.

Gabungan kesemua variabel tersebut mampu menjelaskan 58,1% perubahan kadar laktat pasca HD bila digunakan kedalam populasi. Dan jika dilakukan analisa secara parsial dalam model regresi tersebut, seperti yang ditampilkan pada tabel 2, ternyata didapatkan hanya variabel komorbid ($p<0,01$), LFG ($p<0,01$) dan Hb ($p<0,01$) yang mempunyai pengaruh signifikan.

5.4 Korelasi LFG, Hb, saturasi O₂ dan komorbid dengan kadar laktat

Untuk dapat melakukan uji regresi linier berganda, maka variabel yang memenuhi syarat untuk dimasukkan adalah hanya variabel yang dari hasil uji korelasi Pearson memiliki nilai $p<0,25$, dengan demikian variabel yang diuji

adalah LFG, kadar Hb, saturasi O₂ dan komorbid, sehingga diasumsikan disini bahwa variabel saturasi O₂ perlu dimasukkan kedalam pembahasan.[69]

Metode *stepwise automatic regression model* digunakan untuk melihat berbagai kemungkinan variabel dan persamaan regresi linier multipel yang mempunyai pengaruh bermakna ($p < 0,05$) terhadap perubahan kadar laktat pasca HD pertama. Maka secara otomatis, akan didapatkan variabel bebas mana yang memiliki korelasi bermakna dengan variabel terikatnya, serta rumus persamaan regresinya.[69-71] Variabel Hb yang mempunyai nilai $p = 0,000$ dan LFG yang memiliki nilai $p = 0,006$ adalah variabel yang memiliki korelasi bermakna dengan kadar laktat. Dari uji ini akan diperoleh suatu persamaan regresi untuk dapat memprediksi kadar laktat tersebut berdasar kombinasi LFG, kadar Hb, saturasi O₂ dan komorbid yang diteliti (tabel 5.4).

Tabel 5.4. Persamaan untuk memprediksi perubahan kadar laktat berdasar kombinasi variabel

variabel	p	r	R ²	persamaan regresi
Hb	0,000	0,612	0,375	Laktat = 3,909 – 0,292 (Hb)
Hb, LFG	0,000	0,709	0,502	Laktat = 3,719 – 0,196 (Hb) - 0,053 (LFG)

Pemilihan variabel Hb, kombinasi Hb, LFG berdasarkan metode stepwise automatic regression model. Variabel yang mempunyai pengaruh bermakna dalam korelasi gabungan LFG, kadar Hb, saturasi O₂ dan komorbid terhadap perubahan kadar laktat pasca HD pertama adalah Hb ($p = 0,000$) dan LFG ($p = 0,006$). Perhitungan dengan regresi linier multipel, $\alpha = 0,05$, CI 95%.

Dengan menggunakan metode tersebut, didapatkan Hb dan gabungan Hb, LFG mempunyai pengaruh bermakna terhadap kadar laktat pasca HD pertama

(masing-masing memiliki nilai $p=0,000$) dan dapat dijadikan persamaan untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama. Persamaan tersebut adalah $\text{laktat} = 3,909 - 0,292 (\text{Hb})$ yang mempunyai variabel Hb, dan $\text{laktat} = 3,719 - 0,196 (\text{Hb}) - 0,053 (\text{LFG})$ yang mempunyai variabel Hb dan LFG.

Nilai masing-masing koefisien korelasi (r) untuk persamaan tersebut adalah 0,612 untuk yang menggunakan variabel Hb (derajat keeratan rendah), dan 0,709 untuk yang menggunakan gabungan Hb dan LFG (derajat keeratan tinggi). Kadar laktat pasca HD yang dapat dijelaskan oleh persamaan regresi dengan variabel Hb adalah 37,5% sedangkan 62,5% kadar laktat tersebut dipengaruhi oleh faktor lain. Sedangkan kadar laktat pasca HD yang dapat dijelaskan oleh persamaan regresi dengan gabungan variabel Hb dan LFG adalah 50,2% sedangkan 49,8% kadar laktat tersebut dipengaruhi oleh faktor lain yang tidak diteliti.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Perbandingan kadar laktat pre dan pasca HD

HD sebagai terapi pengganti fungsi ginjal diharapkan dapat mengatasi penimbunan laktat pada pasien PGK, meski ada faktor lain yang turut mempengaruhi kadar laktat tersebut akibat HD, diantaranya adekuasi HD serta penggunaan cairan dialisat saat hemodialisa.[60] Namun pengaruh laktat eksogen dapat diabaikan dalam penelitian ini karena tidak diberikan selama HD.

Dalam penelitian ini dapat diketahui bahwa kadar laktat pada pasien PGK mengalami perubahan pasca HD (1,493 mmol/L) bila dibandingkan dengan saat pre HD (1,67 mmol/L). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Farah dkk (2003) bahwa buruknya klirens laktat akibat PGK, melalui HD dapat menurunkan kadar laktat dalam darah,[76] serta mengatasi kondisi asidosis yang terjadi,[60] dimana hiperlaktatemia sering dikaitkan dengan kondisi asidosis. Hal ini dapat terjadi bila oksigenasi jaringan tidak adekuat memenuhi kebutuhan energi sebagai akibat adanya hipoperfusi atau hipoksia, menyebabkan terjadinya metabolisme anaerob dan menghasilkan laktat dalam jumlah yang berlebihan.[37] Maka untuk mengatasi kelebihan produksi laktat, kondisi asidosis harus segera dikoreksi dengan beberapa alternatif, seperti dengan pemberian bikarbonat intravena langsung maupun melalui HD. Maka dengan HD, diharapkan akan membantu memperbaiki fungsi ginjal meski untuk sementara saja yang dibuktikan dengan

meningkatnya laju filtrasi glomerulus (LFG) pasca HD, serta mengatasi kondisi asidosis akibat kegagalan fungsi ginjal.[8, 60]

Perubahan kadar laktat pasca HD dalam penelitian ini memberikan dua gambaran, yaitu hampir 77% pasien menurun kadar laktatnya pasca HD pertama, dan sekitar 23% lainnya justru naik pasca HD. Namun dari hasil analisis statistik didapatkan bahwa secara umum terjadi penurunan yang signifikan dari kadar laktat pasca HD ($p < 0,01$; $\Delta = 0,16 \pm 0,46$).

Mungkin teori dari Shurr dan Rigor (1998) dapat menjelaskan fenomena ini. Disebutkan bahwa hiperlaktatemia sering dijumpai pada pasien yang mendapatkan *renal replacement therapy* (RRT) dengan menggunakan cairan dialisat yang mengandung laktat, khususnya pada pasien dengan syok, disfungsi hepar dan kegagalan metabolisme laktat. Dan ternyata beberapa pasien dengan kondisi kritis berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi HD.[60]

Dalam penelitian ini, pengaruh laktat eksogen tidak terbukti menjadi penyebab temuan ini karena cairan dialisat yang digunakan di RSSA Malang tidak menggunakan jenis cairan ini. Adapula pertimbangan faktor lain yang menyebabkan fenomena ini, yaitu akibat prosedur untuk mendapatkan sampel untuk dianalisa jauh dari ideal, dimana untuk memperoleh hasil yang valid, pengukuran analisa gas darah harus dilakukan secepatnya antara pengambilan sampel dengan analisisnya (< 5 menit), dan sebaiknya siring disimpan dalam pendingin).[59] Dan syarat ini belum memungkinkan untuk dilakukan di RSSA Malang.

6.2. Korelasi kadar laktat dengan LFG

Nilai kadar laktat normal pada pasien kritis masih kontroversi. Kadar laktat pada orang sehat sebesar $1 \pm 0,5$ mmol/L. Brinkman K (2000) mengemukakan bahwa hiperlaktatemia terbagi dalam tiga kategori, yaitu hiperlaktatemia ringan ($2.1-5$ mmol/L), berat (≥ 5 mmol/L), dan asidosis laktat (≥ 5 mmol/L).[33] Jean Pierre dkk tahun 2005 menyebutkan bahwa kadar laktat darah arteri $\geq 1,5$ mmol/L sudah disebut hiperlaktatemia.[34] Sedangkan Cohen dkk (1976) dan Franklin RP dkk (2006) menyebutkan definisi hiperlaktatemia pada pasien kritis apabila kadar laktat darah > 2 mmol/L.[26, 35]

Ada beberapa penyebab tingginya kadar laktat sehingga melebihi kadar normalnya dalam darah, salah satunya adalah akibat menurunnya fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan rendahnya nilai LFG, serta akibat asidosis yang terjadi pada pasien PGK dengan berbagai patogenesisnya, yang selanjutnya akan menyebabkan penumpukan laktat dalam darah. [15, 77]

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pada pasien PGK, terdapat peningkatan kadar laktat diatas normal, dengan kadar rerata $1,67$ mmol/L. Hasil ini sesuai dengan teori yang telah disebutkan diatas bahwa pada kegagalan fungsi ginjal, dalam hal ini adalah PGK stadium terminal, akan menyebabkan gangguan metabolisme laktat sehingga terjadi hiperlaktatemia.[77]

Dari uji korelasi pada penelitian ini didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar laktat dengan nilai LFG ($r=-0,612$; $p<0,01$). Disini korelasinya bersifat negatif, yang berarti bahwa dengan masih rendahnya laju filtrasi glomerulus, berkorelasi dengan tingginya kadar laktat. Dan semakin membaiknya laju filtrasi glomerulus, memiliki korelasi dengan makin rendahnya kadar laktat.

6.3 Korelasi kadar laktat dengan komorbid

Madias NF (1986) menyebutkan ada banyak faktor yang menyebabkan tingginya kadar laktat dalam darah, yaitu akibat meningkatnya kebutuhan akan oksigen, menurunnya suplai oksigen, obat-obatan dan toksin, faktor komorbid yang mendasarinya serta akibat idiopatik. Beberapa komorbid yang menjadi penyebab meningkatnya kadar laktat seperti PGK itu sendiri, diabetes, keganasan, payah jantung, anemia, penyakit hati, dan sepsis.[15] Teori ini sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa tidak adanya faktor komorbid, secara bermakna berhubungan dengan penurunan kadar laktat pasca HD pertama ($r=0,423$; $p<0,01$). Karena korelasi disini positif, dapat disimpulkan bahwa dengan adanya komorbid, berpengaruh pada peningkatan kadar laktat pasca HD pertama. Dan tanpa komorbid, memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar laktat pasca HD pertama.

Jadi, HD saja ternyata belum cukup untuk bisa mengatasi gangguan metabolisme laktat yang terjadi jika faktor komorbid belum bisa diatasi atau disingkirkan. Terbukti seperti teori yang dikemukakan oleh Sat Sarma dalam penelitiannya tahun 2007 bahwa kadar laktat lebih dipengaruhi oleh penyakit yang mendasarinya.[4]

6.4 Korelasi kadar laktat dengan Hb dan saturasi O₂

Pada tahun 1976, Cohen dan Woods mengklasifikasikan hiperlaktatemia kedalam dua kategori, yaitu hiperlaktatemia yang dihubungkan dengan gangguan perfusi jaringan atau oksigenasi yang buruk (tipe A) dan tidak didapati adanya gangguan perfusi jaringan ataupun oksigenasi (tipe B).[26] Hal ini juga didukung

oleh Hatherill dkk (2000) serta Baker dkk (2005) menyebutkan hiperlaktatemia pada pasien kritis juga terkait dengan adanya oksigenasi jaringan yang inadekuat, dan salah satunya adalah akibat rendahnya kadar hemoglobin (Hb)[1, 6, 11]

Hubungan sebab akibat antara kondisi hipoksia dan peningkatan produksi laktat juga diteliti oleh Zhank H (1993) dan Ronco dkk (2005), dengan kesimpulan bahwa saat terjadi penurunan pasokan oksigen dan konsumsi oksigen tubuh dibatasi, maka akan meningkatkan produksi laktat darah.[22, 23] Hal ini didukung oleh penelitian Rivers dkk (2001) yang menyatakan bahwa kondisi hiperlaktatemia sebelum dilakukan resusitasi pada pasien sepsis dan syok sepsis berhubungan dengan saturasi oksigen yang rendah dan dengan peningkatan pasokan oksigen (Do_2) maka kadar laktat akan menurun.[78]

Dalam penelitian ini didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar Hb dengan kadar laktat pasca HD pertama Hb ($r=-0,612$; $p<0,01$). Karena korelasi bersifat negatif, maka dapat disimpulkan bahwa dengan makin rendahnya kadar Hb, secara bermakna berhubungan dengan meningkatnya kadar laktat pasca HD. Disini menggambarkan pentingnya untuk melakukan koreksi terhadap kondisi anemia pada pasien pre maupun durante HD agar kadar laktat dapat lebih rendah pasca HD pertama.

Rendahnya kadar Hb yang juga akan mengganggu oksigenasi jaringan dan menyebabkan peningkatan kadar laktat pasca HD juga terbukti dalam penelitian ini. Terdapat korelasi bermakna antara kadar laktat dengan saturasi oksigen ($r=-0,294$; $p=0,039$). Korelasi antara keduanya bersifat negatif, yang berarti bahwa semakin jelek saturasi oksigen, hal ini berhubungan erat dengan peningkatan kadar laktat pasca HD pertama. Sehingga ini makin memperkuat korelasi kadar

laktat dengan Hb yang telah dibahas diatas, betapa pentingnya perbaikan terhadap saturasi oksigen seperti dengan memberikan resusitasi yang adekuat serta dengan pemberian transfusi pre atau durante HD untuk memperbaiki anemia. Dengan demikian diharapkan kadar laktat akan turun pasca HD pertama.

6.5 Korelasi gabungan semua variabel dengan kadar laktat pasca HD

Uji asumsi regresi linier perlu dilakukan agar hasil persamaan regresi dapat dianalisa dengan baik, dapat dipercaya, tidak terjadi kekeliruan dalam menginterpretasikan hasilnya. Ada beberapa uji asumsi regresi linier yang bisa dilakukan dalam penelitian ini, yaitu uji normalitas^[69-72], uji multikolonieritas^[69-74], uji heteroskedastisitas^[69-72] dan uji linearitas^[69-72]. Semua hasil uji asumsi yang dilakukan memenuhi persyaratan uji regresi linier multipel.

Model regresi linier multipel yang memasukkan variabel IMT, komorbid, MAP, Hb, GDA, LFG, AG, pH dan saturasi O₂ secara keseluruhan mempunyai korelasi yang signifikan dengan kadar laktat pasca HD pertama dengan nilai $F_{hitung} = 4,847$ dan $p = 0,000$ dengan nilai koefisien determinan (R^2) bernilai 0,733 yang berarti mempunyai derajat keterkaitan yang kuat.[70] Hasil regresi linier multipel ini dapat menjelaskan kadar laktat pasca HD pertama pasien sebanyak 73,3%, sedangkan sisanya (26,7%) dijelaskan oleh faktor lain. Faktor lain yang mungkin berpengaruh pada korelasi dengan kadar laktat pasca HD pertama adalah kualitas spesimen[59], sudah terjadi ketoasidosis[11, 26], pasien dengan kondisi kritis berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi HD.[60] Jika persamaan regresi linier multipel ini diterapkan pada sampel lain atau

populasi, maka nilai R^2 ini akan menjadi lebih rendah yaitu 0,581 yang berarti bahwa sekitar 58% kadar laktat pasca HD pertama yang dapat dijelaskan dengan persamaan regresi ini.

Gabungan kesemua variabel terhadap kadar laktat pasca HD pertama adalah merupakan gabungan variabel yang mempunyai nilai koefisien regresi (r) yang terbesar (multipel $r=0,858$) dan yang paling mampu menjelaskan kadar laktat pasca HD pertama dengan nilai $R^2 = 0,733$ dibandingkan dengan variabel Hb ($r=0,612$; $R^2=0,375$) maupun gabungan Hb, LFG ($r=0,709$; $R^2=0,502$), tetapi perlu diingat bahwa penambahan variabel kedalam persamaan regresi linier multipel pasti akan meningkatkan R^2 . [70]

IMT, komorbid, MAP, GDA, AG, pH dan saturasi O₂ yang tidak mempunyai pengaruh signifikan dalam persamaan regresi yang ada akan menyebabkan ketidak-akuratan nilai koefisien masing-masing variabel (b) sehingga persamaan regresi linier multipel yang menggunakan variabel-variabel tersebut tidak dapat digunakan untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama. Persamaan regresi linier multipel dengan gabungan variabel kombinasi Hb dan LFG yang didapat dari metode *stepwise automatic regression model* mempunyai korelasi Pearson bermakna ($p=0,000$) dengan kadar laktat pasca HD pertama akan memperbaiki persamaan kombinasi semua variabel terhadap kadar laktat pasca HD pertama. Persamaan yang didapat adalah kadar laktat = $3,719 - 0,196 (\text{Hb}) - 0,053 (\text{LFG})$. [70, 72]

Persamaan untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama berdasarkan gabungan Hb dan LFG yang memiliki koefisien korelasi kuat (multipel $r = 0,709$ dan koefisien determinan yang rendah ($R^2 = 0,502$) ini belum

pernah diuji coba pada sampel ataupun populasi yang lain, sehingga perlu dilakukan penelitian lain untuk dapat memastikan kebenaran persamaan tersebut. Jumlah sampel yang lebih banyak juga akan dapat memberikan koefisien regresi masing-masing variabel yang berbeda sehingga hasil persamaan yang ada dapat berubah.

Hb mempunyai nilai koefisien regresi (b) sebesar -0,196 yang berarti setiap penurunan Hb sebesar 1 mg/dl akan menaikkan kadar laktat sebesar 0,12 mmol/l. Sedangkan LFG mempunyai nilai koefisien regresi (b) sebesar -0,053 yang berarti setiap penurunan LFG sebesar 1 ml/menit akan menaikkan kadar laktat sebesar 0,05 mmol/l. Ada dua catatan penting mengenai hasil persamaan regresi ini. Yang pertama adalah bahwa nilai ini belum bisa dibandingkan dengan referensi yang ada karena memang belum pernah diteliti dan perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk dapat membandingkan hasil dari persamaan regresi ini. Yang kedua adalah bahwa suatu persamaan untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama ini tidak selalu dapat diterapkan pada daerah atau populasi lain.

6.6 Kelemahan penelitian

Dari berbagai pembahasan hasil penelitian diatas, maka terdapat beberapa kelemahan dalam penelitian yang kami lakukan. Untuk memperoleh variabel-variabel yang paling mungkin memiliki hubungan dengan kadar laktat pasca HD pertama seharusnya dilakukan penelitian pendahuluan untuk menganalisa variabel-variabel tersebut. Dan sayangnya kami tidak menemukan penelitian baik di Indonesia maupun luar negeri yang mampu mengungkapkan berbagai variabel

dalam hubungannya dengan perubahan kadar laktat pasca HD pertama. Kami menggunakan variabel-variabel yang sudah pernah diteliti namun belum pernah dikaitkan dengan perlakuan HD.

Dari metode penelitian, cara pengambilan, penyimpanan dan pengiriman sampel seharusnya lebih memperhatikan berbagai hal yang dapat mempengaruhi kualitas hasil pemeriksaan. Meskipun distribusi sampel cukup baik, perlu dipertimbangkan faktor lain seperti kondisi kritis pasien PGK pre HD pertama yang berada dalam hemodinamik yang tidak stabil untuk mentoleransi HD, kemungkinan pasien jatuh dalam kondisi ketoasidosis yang tidak kami pertimbangkan, serta selang waktu pengambilan sampel sampai dengan pemeriksaan sampel darah, karena faktor-faktor tersebut kami nilai dapat mempengaruhi hasil yang didapat.

Keterbatasan waktu, tenaga dan sarana untuk memindahkan pasien dari kamar terima di UGD menuju ruang rawat inap, serta keterbatasan sarana di unit laboratorium cito yang membuat hasil dari kadar laktat pasien tidak semuanya dapat dikumpulkan dengan lengkap, semakin membuat penelitian ini tidak dapat memperoleh hasil yang maksimal karena kecilnya jumlah sampel.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Ada perubahan kadar laktat pasca HD dibandingkan saat pre HD. Dengan HD, terdapat penurunan kadar laktat secara bermakna. Berbagai faktor terbukti berkorelasi bermakna dengan perubahan tersebut. Faktor yang berpengaruh besar terhadap kadar laktat pasca HD pertama adalah komorbid, kadar Hb serta nilai LFG. Gabungan semua variabel berkorelasi bermakna dengan kadar laktat pasca HD pertama dengan derajat keeratan yang tinggi. Kombinasi dari variabel Hb, LFG adalah yang paling baik untuk memprediksi kadar laktat pasca HD pertama.

7.2 Saran

Diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar. Untuk memperoleh sampel yang valid, sebaiknya analisa gas darah dilakukan sesuai prosedur standard, yaitu setelah pengambilan spesimen darah arteri, segera syringe disimpan dalam wadah pendingin dan dianalisa dalam waktu kurang dari 5 menit setelah pengambilan spesimen. Serta mengupayakan agar sarana di laboratorium bisa lebih maksimal agar data pasien lebih banyak diperoleh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pittard AJ. Does blood lactate measurement have a role in the management of the critically ill patient. *Ann Clin Biochem.* 1999;36:401-07.
2. Park M, Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, Neto LM. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Clinics J.* 2006;61(1):47-52.
3. Davis TA, Klahr S, Karl IE. *Glucose Metabolism in Muscle of Sedentary and Exercised Rats with Azotemia.* *Am J Physiol.* 1987;252:138-45.
4. Sat Sharma. Lactic Acidosis: Metabolic Aspects of Lactate Production. *eMedicine.* 2007.
5. Ramos FJ, Azevedo LC. Hemodynamic and perfusion end points for volemic resuscitation in sepsis. *The shock J.* 2010;34(1):34-9.
6. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit care J.* 2006;10:1-9.
7. Riad, Luft FC. Lactic Acidosis: Update for Critical Care Clinicians. *J Am Soc Nephrol.* 2006;12:15-9.
8. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium Bicarbonate for the Treatment of Lactic Acidosis. Clinical investigation in critical care. *Chest.* 2000;117:260-7.
9. Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation.* 1998;77:227-33.
10. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Int Care Med J.* 2007;33:1863-65.
11. Hatherill M, McIntyre Ag, Wattie M, Murdoch IA. Early hyperlactatemia in critically ill children. *Int Care Med J.* 2000;26:314-18.
12. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurance and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit care J.* 2009;13:1-5.
13. Pendse SS, Singh A. Approach to Patients With Chronic Kidney Disease Stages 1-4. *Handbook of Dialysis. Lippincott Williams & Wilkins.* 2007;4:3-13.
14. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennet ED. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Int Care Med J.* 2001;27:74-83.
15. Madias NF. Lactic Acidosis. *New Eng Med Center.* *Kidney International,* 1986;29:752-74.
16. Nicks BA, McGinnis HD, Borron S, Megarbane B et al. Lactic acidosis. *eMedicine,* April 2008 (Good review from emergency medicine perspective).
17. Mizock BA, Falk JL. Lactic Acidosis in Critical Illness. *Crit care med.* 1992;20:80-93.

18. Bakker J, Griss P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following shock. *Am J Surg.* 1996;171:221-6.
19. Soewondo P, Hendarto H. Asidosis Laktat. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* 2006;Jilid III(4):1903-5.
20. Kjeiland and Djogovic. The role of serum lactate in the acute care setting. *Intensive care J.* 2010;25:286-93.
21. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004;558:5-30.
22. Zank JJ, Fenwick J, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and non septic humans. *JAMA.* 1993;270:1724-30.
23. Ronco R. Blood lactate as prognostic marker in critically ill children: a problem related to production or clearance. *J de ped.* 2005;81:274-80.
24. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, et al. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit care Med J.* 2000;28:114-9.
25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
26. Cohen R. Disorders of lactic acid metabolism. *Clin Endocrinol Metab J.* 1976;5:613-25.
27. Levraut J, Ichai C, Petit I, et al. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 2003;31:705-10.
28. Duke T. Hypoxia and lactate. *Arch Dis Child.* 1999;81:343-50.
29. Moffett D, Moffett S, Schaut C. Human Physiology: in The Chemical and Physical Foundations of Physiology. *Mosby-Year Book.* 1993;2:19-39.
30. Ophardt CE. Enzymes: in Mechanism of Enzyme Action. *Virtual Chembook.* 2003 (Diakses pada 31 Agustus 2010).
31. Sadikin M. Biokimia Enzim. *Widya Medika.* 2002 (Diakses pada 17 April 2010).
32. Lori A, Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and Acidosis Activate Cardiac Myocyte Death Through the Bcl-2 Family Protein BNIP3. The National Academy of Sciences. 2002.
33. Brinkman K. Editorial Response: Hyperlactatemia and Hepatic Steatosis as Features of Mitochondrial Toxicity of Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2000;31:167-9.
34. Pierre J, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit care Med J.* 2005;33(10):2235-40.
35. Franklin A, Bakker J, Jansen TC. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Int Care Med J.* 2006;20:255-71.
36. Koliski A, Cat I, Dinarte J, et al. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J de Ped.* 2005;92:286-92.
37. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:15-9.
38. Huckabee I, Watanabe I, Mayumi T, et al. Hyperlactatemia can predict the prognosis in liver resection. *Shock.* 1968;28:35-8.

39. Cohen RD. Acidosis: New Perspectives on Origins and Treatment. *Diabetes Reviews*. 1994;85-95.
40. Layon AJ, Mahla ME. Too much lactate or too little liver? *Clin Anesth J*. 2004;16:389-95.
41. Leverve XM, Mustafa I. Lactate: a key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care J*. 2002;6:284-5.
42. Mansjoer A, George Y. Pathophysiology of critical ill patients: Focus on critical oxygen delivery. *J Intern Med*. 2008;40(3):161-70.
43. Routsis C, Bardounitou H, Deliveoria V, et al. Pulmonary lactate release in patients with acute lung injury is not attributable to lung tissue hypoxia. *Crit Care Med*. 1999;27:2469-73.
44. Valenza F, Aletti G, Fossali T, Chevallard G, Sacconi F, Irace M, et al. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Crit Care J*. 2005;9(6):588-93.
45. Marbach EP, Weil MH. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate. *Clin Chem J*. 1967;13(4):314-25.
46. Moore CC, Jacob ST, Pinkerton R, et al. Point of care lactate testing predicts mortality of severe sepsis. *Clin Infect Dis*. 2010;46:215-22.
47. Jansen TC, Bommel J, Bakker J, et al. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009;37:2827-39.
48. Krebs H, Wood H, Alberti K. Hyperlactatemia and lactic acidosis. *Essays Med Biochem*. 1975;1:81-103.
49. Broder P, Rivelly JP, Tappy L, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2235-40.
50. Nicks BA, McGinnis HD. Lactic acidosis. *Medscape*. 2010. (Diakses 2 September 2010).
51. Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, et al. Research-Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care J*. 2006;10:1-9.
52. Gutierrez G, Williams JD. The Riddle of Hyperlactatemia. *Crit Care J*. 2009;13:176. (Diakses 2 September 2010)
53. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood Pressure and Arterial Lactate Level are Early Indicators of Short-term Survival in Human Septic Shock. *Int Care Med J*. 1996;22:17-25.
54. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A Trial of Goal-oriented Hemodynamic Therapy in Critically Ill Patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025-32.
55. Trzeciak S, Dellinger RP, Arnold RC, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Int Care Med J*. 2007;33:970-77.
56. Munich W, Rommes JH, Bakker J, et al. Lactate measurements in critically ill patients. *Int Care Med J*. 1999;25:966-69.
57. Mizock A, Kirschenburm LA, Astiz ME, et al. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *Lancet*. 1998;33:921-22.
58. Adams J, Abramson D, Scalea TM, et al. Lactate clearance and survival following injury. *J trauma*. 2004;35:584-88.
59. JG Younger, Falk JL, Rothourk SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med*. 2005;3:730-34.

60. Shurr A, Rigor BM. Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? *Dev Neurosci*. 1998;20:348-57.
61. Guitierrez LB, Hurtado FJ, Fernandez E. Net uptake of lactate by rabbit hindlimb during hypoxia. *Acute Care J*. 2005;99:956-62.
62. Raper RF, Cameron G, Walker D. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1997;25:45-51.
63. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2004;45(Supp 1):1-268.
64. Roesli R, Susalit E, Djafar J. Nefropati Diabetik. Dalam : Slamet Suyono dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. 2001;3:356-63.
65. National Kidney Foundation. Calculate Glomerular Filtration Rate. Diakses pada 2 Agustus 2011.
66. Neil T. GFR estimation. www.edren.org. Diakses pada 14 Agustus 2011, 2009.
67. Morris MW, Davey FR. Basic examination of blood. In: Henry JB, Davey FR, Herman CJ, McPherson RA, Pincus MR, Threatch GA, et al. editors. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20 ed. Philadelphia: *WB Saunders*. 2001:479-519.
68. National Institute of Health, National Heart Lung Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity. Bethesda: *National Institute of Health*. 1998.
69. Dahlan, MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. 3 ed. Jakarta: Salemba Medika. 2008.
70. Field A. Regression. In: Breakwell G, Leew JD, O'Muircheartaigh C, Saris W, Schuman H, Meter Kv, editors. Discovering statistics using SPSS. 2 ed. London: *SAGE*. 2005:288-95.
71. Ghazali I. Uji asumsi klasik. In: Ghazali I, editor. Aplikasi analisis multivariate dengan program SPSS. 3 ed. Semarang: Badan penerbit Universitas Diponegoro. 2005:89-119.
72. Gupta V. Linear regression. In: Gupta V, editor. SPSS for beginners. Tualatin: *VJBooks*. 1999:215-38.
73. Landau S, Everitt BS. Multiple linear regression: temperatures in America and cleaning cars. In: Landau S, Everitt BS, editors. A handbook of statistical analysis using SPSS. Boca Raton: *Chapman & Hall/ CRC*. 2004:89-126.
74. Gerber SB, Finn KV. Regression analysis: interference on two or more numerical variables. In: Gerber SB, Finn KV, editors. Using SPSS for windows: Data analysing and graphics, 2 ed. New York: *Springer*. 2005:139-61.
75. Leech NL. Correlation and regression. In: Leech NL, Barrnett KC, Morgan GA, editors. SPSS for introductory statistics: Use and interpretation. Mahwah: *Lawrence Erlbaum Associates*. 2004:111-32.
76. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American Journal of Surgery*. 2003;185:485-91.
77. Robert HK, Mak RHK. Renal Disease, Insulin Resistance, and Glucose Intolerance. *Diabetes Reviews*. 1994;2:19-27.

78. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.



RUMAH SAKIT UMUM Dr. SAIFUL ANWAR

Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No: 183/KEPK/IX/2010

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSU Dr. SAIFUL ANWAR
MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN
PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN**

JUDUL:

**“ Korelasi laju filtrasi glomerulus, hemoglobin, saturasi oksigen dan
komorbid terhadap kadar laktat pasien PGK stadium terminal “**

PENELITI UTAMA:

dr. Iqbal Lahmadi

UNIT/ LEMBAGA/ TEMPAT PENELITIAN:

SMF Ilmu Penyakit Dalam Dr. Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 22 September 2010

KETUA

Prof. Dr. dr. M. Istiadjid ES, SpS, SpBS, M.Hum

Lembar Informasi Penelitian

KORELASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS, HEMOGLOBIN, SATURASI OKSIGEN DAN KOMORBID DENGAN KADAR LAKTAT PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM TERMINAL

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien-pasien PGK yang akan menjalani HD pertama pada pasien rawat inap di IRNA I RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara LFG, kadar Hb, O₂sat dan komorbid dengan kadar laktat pada pasien PGK yang menjalani HD pertama kali. Hasil penelitian diharapkan bermanfaat untuk lebih memahami dasar pentingnya melakukan prevensi dini terhadap peningkatan kadar laktat dengan melakukan koreksi atau terapi pada abnormalitas yang ditemukan pada pasien PGK yang akan menjalani HD pertama.

Pasien yang telah mengerti dan setuju untuk ikut dalam penelitian ini akan diminta menandatangani lembar persetujuan. Pasien akan diwawancarai, mendapatkan pemeriksaan fisik, serta dilakukan pengukuran kadar laktat. Dan pasien tidak dikenakan biaya tambahan berkaitan dengan penelitian ini.

Semua pemeriksaan yang dilakukan pada pasien tidak berbahaya dan tidak memberikan pengaruh buruk lebih lanjut bagi kesehatan pasien. Nama dan jati diri anda akan tetap dirahasiakan.

Seandainya Anda tidak menyetujui cara ini, maka anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk ini, anda tidak dikenakan sanksi apapun. Pasien dapat menghubungi penanggungjawab bila membutuhkan informasi atau mendapatkan masalah berkaitan dengan penelitian ini : **dr. Iqbal Lahmadi (no. HP. 083835384784).**

Tanggal.....

Tanda tangan

Catatan :

Lembar 1 untuk pasien

Lembar 2 untuk arsip peneliti

Nama :.....

**PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK
BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN
(*Consent Form*)**

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama :

Alamat:

No. telepon:

Saya telah membaca lembar informasi penelitian berjudul : **“KORELASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS, HEMOGLOBIN, SATURASI OKSIGEN DAN KOMORBID DENGAN KADAR LAKTAT PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS STADIUM TERMINAL”** dengan seksama dan telah mengerti penjelasan dari dokter tentang pelaksanaan penelitian ini. Saya telah mengetahui manfaat yang akan diberikan dari hasil penelitian ini dan menyatakan bersedia untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Tanggal

Tanda tangan

Nama:

Saksi :

Peneliti :

Nama :

Nama :

Catatan :

Lembar 1 untuk pasien

Lembar 2 untuk arsip peneliti

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

NO	Sex	Usia	KM	MAP		Hb		pH		HCO ₃		O ₂ SAT		LAKTAT			e-GFR		B M I		G D A		ANION GAP	
				PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	Δ	POST	PRE	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
1	L	26	+	80	90	7.8	7.5	7.35	7.38	16.5	19	98.7	92.1	1.8	1.2	0.6	10.92	6.18	17.78	15.24	112	102	14.5	19
2	P	38	+	96.67	83.33	7.1	7.5	7.35	7.392	24.8	18	93	90	2.4	1.8	0.6	15.2	10.59	22.19	21.78	126	135	7.2	19
3	L	58	+	70	70	8.6	5.2	7.35	7.388	15.8	19.8	107.1	98.4	1.5	1.3	0.2	11.68	11.05	15.94	15.24	113	94	9.2	17.2
4	P	50	+	103.3	80	8.2	6.9	7.41	7.273	15.8	18.8	97.3	96.9	1.6	1.2	0.4	27.4	14.13	22.31	20.69	169	137	30.2	16.2
5	L	57	+	116.7	100	8.5	7.7	7.41	7.355	19.1	18.8	97.3	96.4	1.3	1.4	-0.1	10.92	4.22	19.48	19.48	51	129	7.9	23.2
6	L	57	+	160	140	7.9	8.3	7.35	7.36	19.1	21.2	95.7	97.8	2.5	2.3	0.2	12.33	4.92	19.48	18.61	111	98	9.9	6.8
7	L	61	+	90	90	7.3	4	7.38	7.331	16.5	19.5	94	97	2.3	2.6	-0.3	4.54	2.52	19.56	18.31	116	87	14.5	18.5
8	L	50	-	90	100	11.7	9.7	7.36	7.387	12.2	19	97.5	95.9	1	0.8	0.2	18.55	8.67	20.43	18.43	84	96	11.8	14
9	L	75	+	90	78.67	7.1	6.3	7.51	7.435	14.4	23.2	96.8	97.2	1.6	1.3	0.3	11.92	7.38	22.22	20.89	157	112	15.6	5.8
10	L	50	+	106.7	110	7.3	8	7.36	7.335	16.5	21	97	95	2	1.4	0.6	12.27	3.99	21.48	20.7	88	87	11.5	12
11	P	27	-	116.7	120	8.7	9.6	7.49	7.194	11.8	23.7	96.7	95.3	1	2	-1	6.3	3.1	27.34	26.56	73	91	20.2	13.3
12	P	45	+	116.7	120	6.5	8.4	7.44	7.301	15	18.1	90.9	94.2	1.6	2.1	-0.5	11.45	6.05	22.35	20.66	85	114	9	17.9
13	P	47	+	106.7	106.7	8	8	7.35	7.491	20.6	25.3	97.3	97.3	1.7	1.7	0	6.41	4.99	20.81	18.73	76	85	14.4	10.7
14	P	35	+	106.7	100	7.6	8	7.46	7.251	18	24	97.8	95	1.7	1.4	0.3	8.5	4.43	20.81	19.98	112	115	10	6
15	P	35	-	106.7	86.67	8.2	6	7.35	7.264	12.5	20	94.5	97.7	1.8	1.3	0.5	15.94	5.16	21.64	19.48	125	117	18.5	9
16	P	53	+	120	93.33	7.5	5.6	7.4	7.321	16.6	22.4	95.1	98.7	2.5	2.7	-0.2	6.37	4.84	21.08	19.4	126	110	17.4	6.6
17	P	46	+	103.3	96.67	8.1	6.6	7.35	7.38	24.1	25	97	98.5	2.5	2.1	0.4	16.5	7.95	22.89	21.23	255	198	3.9	9
18	L	61	+	133.3	106.7	7.8	9	7.35	7.398	24.1	26.4	96.8	97.3	3	1.7	1.3	8.08	6.91	22.96	21.08	221	145	3.9	4
19	P	52	-	130	96.67	7.7	2.8	7.47	7.356	11.1	17.4	97.3	97.1	1.8	1.3	0.5	14.32	6.49	24.14	22.89	91	102	29.9	10.6

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

NO	ADEKUASI HD				UREUM		KREATININ		NATRIUM		KALIUM		CHLORIDE	
	JAM	UF	Qb	Qd	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
1	4	2	160	300	212.4	104.2	6.37	2.99	130	140	4.9	3.1	99	102
2	2.5	0.5	160	300	120.5	68.2	6.14	4.2	125	117	2.8	2.6	93	80
3	2.5	1.5	180	500	172.6	99.9	4.64	1.97	129	148	6.3	3.5	104	111
4	4	1	160	300	243	124	14.15	6.79	142	136	4.3	4.6	96	112
5	2.5	0.7	160	300	242.9	99.8	12.29	4.75	128	143	6.6	3.5	101	101
6	4	0.4	160	500	157.2	61	10.54	4.02	135	130	4.59	3.4	106	102
7	4	1	160	300	238	111.4	20.5	10.6	130	142	4.05	4.1	99	104
8	2.5	0	160	300	99.3	43	7.35	3.1	134	133	4.97	3.5	110	100
9	2.5	0.5	180	300	360.4	194	6.12	3.56	133	133	5.05	3.5	103	104
10	3	0.5	180	300	229.3	98	17.24	5.4	111	128	5.3	3.8	83	95
11	3	1	160	300	297.5	133.4	10.26	5.83	117	135	6.95	4.7	85	98
12	4	0.5	160	300	166.1	108.4	9.82	4.8	128	136	6.34	4.6	104	100
13	2.5	0.5	150	500	130.5	64.2	11	7.71	135	141	6.08	3.6	100	105
14	3	1	180	300	115	65	14	7	130	131	5.8	5.1	111	105
15	4	2	180	500	115	47.3	12	3.5	129	134	6.3	3.9	98	105
16	4	0.5	160	500	148.4	46.1	10.61	2.79	131	128	5.1	3.6	97	99
17	4	1	160	300	115.8	45	7.68	3.43	128	135	4.65	3.4	100	101
18	3	0.5	160	300	175.5	95.3	9.68	7.6	124	128	6.12	5.1	96	99
19	3	0.3	160	500	305.8	94.9	9.29	3.99	146	136	5.4	3.2	105	108

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

NO	Sex	Usia	KM	MAP		Hb		pH		HCO ₃		O ₂ SAT		LAKTAT			e-GFR		B M I		G D A		ANION GAP	
				PRE	POST	POST	PRE	POST	PRE	PRE	POST	POST	PRE	PRE	POST	Δ	POST	PRE	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
20	P	39	+	116.7	100	7.9	8.1	7.39	7.324	13.7	19.2	86.9	96.1	1	1.2	-0.2	11.17	8.91	22.72	22.31	237	156	15.3	8.8
21	L	44	-	100	103.3	8.8	4.6	7.39	7.297	15.7	20.4	98.7	93.9	1.9	1.3	0.6	8.71	2.66	22.41	20.94	91	113	14.3	7.6
22	P	26	-	120	120	8.1	10.1	7.42	7.262	9.9	16.8	95	93.5	2	1.6	0.4	7.98	4.7	19.31	18.49	92	103	18.1	5.2
23	P	60	-	90	86.67	8	8.9	7.36	7.297	10.4	18.9	96	90.8	1.2	1.1	0.1	14.09	4.96	20.03	18.83	186	124	14.6	8.1
24	P	53	+	116.7	113.3	7.6	8.3	7.36	7.271	13.2	16.9	92	92.7	2.6	2.3	0.3	8.97	6.09	20.13	18.9	151	133	8.8	12.1
25	L	30	-	113.3	103.3	8.7	5.8	7.36	7.204	10.2	18.8	96	97.5	2	1.3	0.7	7.22	2.69	21.05	19.6	65	97	20.8	8.2
26	L	45	+	133.3	113.3	8.1	6.9	7.36	7.378	14.9	21.2	97	95.6	1	1.5	-0.5	10.7	6.74	20.08	19.23	93	87	10.1	10.8
27	L	55	-	126.7	113.3	10.5	7.1	7.53	7.465	19.1	24.3	69.3	69.8	1.1	0.8	0.3	16.93	3.19	18.37	17.63	195	96	24.9	11.7
28	P	37	-	146.7	130	14.1	6.2	7.43	7.421	14.7	21.2	99.6	99	0.8	0.5	0.3	24.86	5.65	25.39	23.44	70	81	14.3	10.8
29	L	49	-	80	90	7	14.4	7.35	7.314	15.4	18.1	98.7	96.7	1.9	1.6	0.3	11.69	6.3	19.53	19.14	91	80	21.6	19.9
30	L	68	+	80	80	7.3	6.4	7.39	7.150	7.4	15.9	96.7	86.2	1.8	1.7	0.1	6.71	4	20.81	20.4	136	100	12.6	6.1
31	L	59	-	120	113.3	9.6	8.9	7.37	7.411	21.7	19.6	96.8	95.2	1.2	0.9	0.3	10.86	7.18	20	20	288	228	11.3	12.4
32	L	43	+	110	120	8	8.1	7.25	7.223	16.7	21.5	97.3	98.2	1.2	1	0.2	19.69	12.83	21.04	20.94	353	347	7.3	8.5
33	L	55	+	102.7	113.3	9.8	8.4	7.26	7.263	16.5	18.9	95.6	94.3	1.1	0.7	0.4	22.24	6.15	17.72	17.36	257	205	7.5	4.1
34	L	68	-	80	86.67	6.3	6.4	7.15	7.393	15.9	21	94.8	96.7	1.5	1.3	0.2	8.9	4.4	20.2	19.83	136	121	4.1	6
35	L	42	-	153.3	133.3	6.1	4.7	7.29	7.307	15.4	9.35	88.8	94.4	2.5	2	0.5	8.1	2.78	22.58	21.45	137	83	15.6	24.65
36	L	42	-	106.7	80	7.9	10.2	7.42	7.339	14.6	17.4	96.3	88.3	1	1.7	-0.7	9.42	4.89	22.15	20.57	154	69	22.4	18.6
37	P	25	+	123.3	126.7	7.9	4.8	7.46	7.221	11.2	19.7	91.7	99.2	1.6	1.8	-0.2	6.63	3.26	20.28	19.07	105	96	19.8	8.3
38	L	32	-	106.7	106.7	8.5	9.5	7.4	7.149	11.4	23.3	98.6	97.8	1.5	1.2	0.3	14.05	2.68	19.14	18.75	102	114	20.6	15.7

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

NO	ADEKUASI HD				UREUM		KREATININ		NATRIUM		KALIUM		CHLORIDE	
	JAM	UF	Qb	Qd	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
20	2.5	1.5	160	300	188.9	108.7	7.49	5.87	136	131	4.18	4.7	107	103
21	4	2	200	500	278.9	104.3	30.56	8.73	125	131	6	3.8	95	103
22	4	2	160	300	248.6	103.4	13.45	4.31	133	131	5.46	3.5	105	109
23	2.5	0	160	500	196.1	63.4	9.52	3.15	127	135	4.47	3.2	102	108
24	4	2.5	180	300	187.5	96.9	8.26	5.27	121	131	7.3	4.3	99	102
25	2.5	0.4	160	300	411.5	134.7	32.9	13.1	132	135	6.7	4.3	101	108
26	2.5	1	160	300	222.1	125	10.57	6.41	133	140	6.99	5	108	108
27	4	2.5	160	300	182.6	99	18.49	9.03	137	137	5.6	3.3	93	101
28	4	3	160	300	196.3	88.7	13.99	6.68	138	137	4.6	4.5	109	105
29	4	2	200	500	330.4	200	10.03	5.3	145	140	5.92	4.5	108	102
30	2.5	1	160	300	225.1	131	12.5	7.3	131	130	4.83	4.5	111	108
31	4	2	160	300	150.6	55.3	7.05	4.66	126	133	4.1	3.3	93	101
32	4	1.5	180	500	180	100.1	6.3	3.9	127	130	2.97	2.2	101	100
33	2.5	1	160	300	231	126	9.6	6.5	124	128	5.8	5.4	100	105
34	2.5	0.25	180	500	225.1	187.9	12.5	8.12	131	132	4.83	3.8	111	105
35	4	2.5	160	300	289.9	75.4	29.35	9.58	134	145	5.8	3.5	103	111
36	3	0.5	160	300	328.8	161.8	15.6	7.51	138	132	5.8	3.4	101	96
37	2.5	3	160	300	424.2	221.6	20.85	9.63	129	136	5.18	3.2	98	108
38	4	1	160	300	412.6	140.6	27.4	11.3	133	141	5.1	3.5	101	102

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

NO	Sex	Usia	KM	MAP		Hb		pH		HCO ₃		O ₂ SAT		LAKTAT			e-GFR		B M I		G D A		ANION GAP	
				PRE	POST	POST	PRE	POST	PRE	PRE	POST	POST	PRE	PRE	POST	Δ	POST	PRE	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
39	P	51	+	136.7	103.3	8.4	9	7.42	7.340	17	24.8	97.6	93	1.1	0.8	0.3	11.93	7.44	32.46	31.23	167	74	6	5.2
40	L	56	-	100	90	8.2	8	7.43	7.379	18.3	16.3	94.2	93.3	1.3	0.9	0.4	13.97	9.19	27.92	24.98	103	93	11.7	14.7
41	L	59	+	110	96.67	5.5	9.2	7.42	7.335	13.5	16.2	96.1	88.2	1.4	2.1	-0.7	6.28	3.97	27.68	26.3	78	71	8.5	19.8
42	L	58	+	110	103.3	7.1	14.6	7.47	7.47	21.8	24.2	95.8	95	2.5	2.4	0.1	6.65	4.57	22.03	21.23	151	146	10.2	6.8
43	L	62	-	120	106.7	9.1	6.3	7.55	7.432	14.2	20.9	92	96.8	1	0.9	0.1	15.56	4.69	21.6	20.06	114	87	15.8	17.1

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

NO	ADEKUASI HD				UREUM		KREATININ		NATRIUM		KALIUM		CHLORIDE	
	JAM	UF	Qb	Qd	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
39	4	2	160	300	148.3	53.4	6.67	3.63	135	141	5.23	3.5	112	111
40	4	3	180	500	208.4	107.3	9.65	5.68	130	134	4.3	3	100	103
41	2.5	1	160	300	208.5	167.9	7.03	3.12	135	141	4.5	3.1	113	105
42	2.5	0.4	160	300	264.5	75.9	13.7	5.17	127	134	5.88	3	95	103
43	4	1	160	300	175.9	99.9	12.93	7.8	129	142	5.8	3.4	99	104

Lampiran 5 Karakteristik dasar sampel (pre HD)

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Usia	43	48.40	12.294
BMI pre HD	43	21.6167	2.98990
MAP pre HD	43	110.3728	19.75572
Hb pre HD	43	7.674	2.2917
GDA pre HD	43	135.88	64.992
Ureum pre HD	43	222.349	82.3897
Kreatinin pre HD	43	12.699	6.7946
Na pre HD	43	130.72	6.515
K pre HD	43	5.32	.996
Cl pre HD	43	101.28	6.677
pH pre HD	43	7.33109	.082285
HCO3 pre HD	43	15.751	3.9488
O2sat pre HD	43	94.651	4.9234
Laktat pre HD	43	1.670	.5574
Valid N (listwise)	43		

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Laktat pre HD	Umur	MAP pre HD	Hb pre HD	H pre HD	O2sat pre HD	GFR pre HD	BMI pre HD	GDA pre HD	Anion Gap pre HD
N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Normal Parameter Mean	1.670	48.40	110.3728	7.674	7.33109	94.651	6.2905	21.6400	135.88	13.853
Std. Deviation	.5574	12.294	19.75572	2.2917	.082285	4.9234	3.00742	2.98920	64.992	6.3868
Most Extreme Absolute Differences	.103	.087	.104	.097	.088	.184	.158	.190	.168	.101
Positive	.103	.064	.104	.097	.045	.178	.158	.190	.168	.101
Negative	-.095	-.087	-.077	-.068	-.088	-.184	-.105	-.108	-.114	-.060
Kolmogorov-Smirnov Z	.673	.569	.680	.634	.576	1.209	1.037	1.245	1.099	.664
Asymp. Sig. (2-tailed)	.756	.902	.744	.816	.895	.107	.233	.090	.179	.771

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Jenis kelamin

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid male	26	56.5	60.5	60.5
female	17	37.0	39.5	100.0
Total	43	93.5	100.0	
Missing System	3	6.5		
Total	46	100.0		

Crosstabs

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	16.715 ^a	16	.404
Likelihood Ratio	21.844	16	.148
Linear-by-Linear Association	.083	1	.774
N of Valid Cases	43		

a. 34 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .40.

T-Test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Jenis kelamin	Equal variances assumed	2.995	.091	.842	41	.404	.132	.157	-.184	.448
	Equal variances not assumed			.855	33.092	.399	.132	.154	-.182	.446

Frequencies

Penyakit penyerta

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tidak ada	18	39.1	41.9	41.9
	ada	25	54.3	58.1	100.0
	Total	43	93.5	100.0	
Missing	System	3	6.5		
Total		46	100.0		

Crosstabs

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	17.114 ^a	16	.378
Likelihood Ratio	22.230	16	.136
Linear-by-Linear Association	1.300	1	.254
N of Valid Cases	43		

a. 34 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .42.

T-Test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Penyakit penyerta	Equal variances assumed	1.099	.301	.820	41	.417	.12963	.15810	-.18967	.44893
	Equal variances not assumed			.810	30.408	.424	.12963	.16011	-.19718	.45644

Hasil cek outlier (tergolong outlier jika Z score>2.58)

No	BMI	MAP	Hb	pH	O2 sat	Kadar laktat	GDA	Penyakit p	e-GFR	AG	ZBMI	ZMAP	ZHb	ZpH	Z O2 saturasi	ZKadar laktat	ZGDA	Z Penyakit	Ze-GFR	Z Anion GAP
1	15.2	90	7.8	7.35	98.7	1.2	102	1	10.92	19	-1.836	-0.774	-0.238	-0.528	0.654	-0.549	-0.315	0.839	-0.197	1.293
2	21.8	83.33	7.1	7.35	93	1.8	135	1	15.2	19	0.462	-1.191	-0.725	-0.528	-0.453	0.576	0.350	0.839	0.638	1.293
3	15.2	70	8.6	7.35	107.1	1.3	94	1	11.68	17.2	-1.836	-2.025	0.319	-0.528	2.285	-0.362	-0.476	0.839	-0.048	0.967
4	20.7	80	8.2	7.41	97.3	1.2	137	1	27.4	16.2	0.079	-1.399	0.040	0.288	0.382	-0.549	0.390	0.839	3.018	0.786
5	19.5	100	8.5	7.41	97.3	1.4	129	1	10.92	23.2	-0.347	-0.148	0.249	0.288	0.382	-0.174	0.229	0.839	-0.197	2.053
6	18.6	140	7.9	7.35	95.7	2.3	98	1	12.33	6.8	-0.652	2.354	-0.168	-0.528	0.071	1.513	-0.395	0.839	0.078	-0.916
7	18.3	90	7.3	7.38	94	2.6	87	1	4.54	18.5	-0.758	-0.774	-0.586	-0.120	-0.259	2.075	-0.617	0.839	-1.441	1.202
8	18.4	100	11.7	7.36	97.5	0.8	96	0	18.55	14	-0.716	-0.148	2.476	-0.392	0.421	-1.299	-0.436	-1.165	1.292	0.388
9	20.9	78.67	7.1	7.51	96.8	1.3	112	1	11.92	5.8	0.149	-1.483	-0.725	1.649	0.285	-0.362	-0.113	0.839	-0.002	-1.097
10	20.7	110	7.3	7.36	97	1.4	87	1	12.27	12	0.082	0.477	-0.586	-0.392	0.324	-0.174	-0.617	0.839	0.067	0.025
11	26.6	120	8.7	7.49	96.7	2	91	0	6.3	13.3	2.141	1.103	0.388	1.377	0.265	0.951	-0.536	-1.165	-1.098	0.261
12	20.7	120	6.5	7.44	90.9	2.1	114	1	11.45	17.9	0.068	1.103	-1.142	0.696	-0.861	1.138	-0.073	0.839	-0.093	1.094
13	18.7	106.67	8	7.35	97.3	1.7	85	1	6.41	10.7	-0.610	0.269	-0.099	-0.528	0.382	0.388	-0.657	0.839	-1.076	-0.210
14	20	100	7.6	7.46	97.8	1.4	115	1	8.5	6	-0.171	-0.148	-0.377	0.968	0.479	-0.174	-0.053	0.839	-0.669	-1.061
15	19.5	86.67	8.2	7.35	94.5	1.3	117	0	15.94	9	-0.347	-0.982	0.040	-0.528	-0.162	-0.362	-0.013	-1.165	0.782	-0.518
16	19.4	93.33	7.5	7.4	95.1	2.7	110	1	6.37	6.6	-0.375	-0.566	-0.447	0.152	-0.045	2.263	-0.154	0.839	-1.084	-0.952
17	21.2	96.67	8.1	7.35	97	2.1	198	1	16.5	9	0.268	-0.357	-0.029	-0.528	0.324	1.138	1.619	0.839	0.892	-0.518
18	21.1	106.67	7.8	7.35	96.8	1.7	145	1	8.08	4	0.216	0.269	-0.238	-0.528	0.285	0.388	0.551	0.839	-0.751	-1.423
19	22.9	96.67	7.7	7.47	97.3	1.3	102	0	14.32	10.6	0.852	-0.357	-0.307	1.104	0.382	-0.362	-0.315	-1.165	0.467	-0.228
20	22.3	100	7.9	7.39	86.9	1.2	156	1	11.17	8.8	0.648	-0.148	-0.168	0.016	-1.637	-0.549	0.773	0.839	-0.148	-0.554
21	20.9	103.33	8.8	7.39	98.7	1.3	113	0	8.71	7.6	0.166	0.060	0.458	0.016	0.654	-0.362	-0.093	-1.165	-0.628	-0.771
22	18.5	120	8.1	7.42	95	1.6	103	0	7.98	5.2	-0.694	1.103	-0.029	0.424	-0.065	0.201	-0.295	-1.165	-0.770	-1.206
23	18.8	86.67	8	7.36	96	1.1	124	0	14.09	8.1	-0.575	-0.982	-0.099	-0.392	0.130	-0.737	0.128	-1.165	0.422	-0.681
24	18.9	113.33	7.6	7.36	92	2.3	133	1	8.97	12.1	-0.550	0.685	-0.377	-0.392	-0.647	1.513	0.310	0.839	-0.577	0.044
25	19.6	103.33	8.7	7.36	96	1.3	97	0	7.22	8.2	-0.304	0.060	0.388	-0.392	0.130	-0.362	-0.416	-1.165	-0.918	-0.663
26	19.2	113.33	8.1	7.36	97	1.5	87	1	10.7	10.8	-0.434	0.685	-0.029	-0.392	0.324	0.013	-0.617	0.839	-0.240	-0.192
27	17.6	113.33	10.5	7.53	69.3	0.8	96	0	16.93	11.7	-0.997	0.685	1.641	1.921	-5.054	-1.299	-0.436	-1.165	0.976	-0.029
28	23.4	130	14.1	7.43	99.6	0.5	81	0	24.86	10.8	1.045	1.728	4.145	0.560	0.829	-1.862	-0.738	-1.165	2.522	-0.192
29	19.1	90	7	7.35	98.7	1.6	80	0	11.69	19.9	-0.466	-0.774	-0.794	-0.528	0.654	0.201	-0.758	-1.165	-0.046	1.456
30	20.4	80	7.3	7.39	96.7	1.7	100	1	6.71	6.1	-0.023	-1.399	-0.586	0.016	0.265	0.388	-0.355	0.839	-1.018	-1.043
31	20	113.33	9.6	7.37	96.8	0.9	228	0	10.86	12.4	-0.164	0.685	1.015	-0.256	0.285	-1.112	2.224	-1.165	-0.208	0.098
32	20.9	120	8	7.25	97.3	1	347	1	19.69	8.5	0.166	1.103	-0.099	-1.889	0.382	-0.924	4.621	0.839	1.514	-0.608
33	17.4	113.33	9.8	7.26	95.6	0.7	205	1	22.24	4.1	-1.092	0.685	1.154	-1.753	0.052	-1.487	1.760	0.839	2.011	-1.405
34	19.8	86.67	6.3	7.15	94.8	1.3	121	0	8.9	6	-0.224	-0.982	-1.282	-3.250	-0.103	-0.362	0.068	-1.165	-0.591	-1.061
35	21.5	133.33	6.1	7.29	88.8	2	83	0	8.1	24.65	0.346	1.936	-1.421	-1.345	-1.268	0.951	-0.698	-1.165	-0.747	2.316
36	20.6	80	7.9	7.42	96.3	1.7	69	0	9.42	18.6	0.036	-1.399	-0.168	0.424	0.188	0.388	-0.980	-1.165	-0.489	1.220
37	19.1	126.67	7.9	7.46	91.7	1.8	96	1	6.63	8.3	-0.491	1.520	-0.168	0.968	-0.705	0.576	-0.436	0.839	-1.033	-0.644
38	18.8	106.67	8.5	7.4	98.6	1.2	114	0	14.05	15.7	-0.603	0.269	0.249	0.152	0.634	-0.549	-0.073	-1.165	0.414	0.695
39	31.2	103.33	8.4	7.42	97.6	0.8	74	1	11.93	5.2	3.782	0.060	0.180	0.424	0.440	-1.299	-0.879	0.839	0.000	-1.206
40	25	90	8.2	7.43	94.2	0.9	93	0	13.97	14.7	1.586	-0.774	0.040	0.560	-0.220	-1.112	-0.496	-1.165	0.398	0.514
41	26.3	96.67	5.5	7.42	96.1	2.1	71	1	6.28	19.8	2.050	-0.357	-1.838	0.424	0.149	1.138	-0.939	0.839	-1.102	1.438
42	21.2	103.33	7.1	7.47	95.8	2.4	146	1	6.65	6.8	0.268	0.060	-0.725	1.104	0.091	1.700	0.572	0.839	-1.029	-0.916
43	20.1	106.67	9.1	7.55	92	0.9	87	0	15.56	17.1	-0.143	0.269	0.667	2.193	-0.647	-1.112	-0.617	-1.165	0.708	0.949

Rumus Z score normal baku: $z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$

dimana z_i = normal baku bagi data ke-i

x_i = data ke-i

\bar{x} = nilai rata-rata data

s = standar deviasi (simpangan baku) data

Karakteristik dasar sampel (post HD)

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Laktat post HD	37	1.584	.5091
BMI post HD	37	20.1703	2.37769
MAP post HD	37	101.8559	15.61934
Hb post HD	37	7.962	1.0675
pH post HD	37	7.39270	.059379
O2sat post HD	37	95.768	3.3256
GDA post HD	37	113.57	35.804
Penyakit penyerta	37	.5946	.49774
e-GFR post HD	37	10.8973	3.95719
Anion Gap post HD	37	12.204	5.6932
Valid N (listwise)	37		

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Laktat post HD	BMI post HD	MAP post HD	Hb post HD	pH post HD	O2sat post HD	GDA post HD	Komorbid	eGFR post HD	Anion gap post HD
N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Normal Parameters										
Mean	1.584	20.1703	101.8559	7.962	7.3927	95.768	113.57	.59	10.8973	12.204
Std. Deviation	.5091	2.37769	15.61934	1.0675	.05938	3.3256	35.804	.498	3.95719	5.6932
Most Extreme Differences										
Absolute	.127	.139	.082	.142	.182	.162	.192	.387	.095	.146
Positive	.127	.139	.082	.142	.169	.162	.192	.289	.092	.146
Negative	-.063	-.136	-.047	-.103	-.182	-.156	-.120	-.387	-.095	-.102
Kolmogorov-Smirnov Z	.775	.844	.497	.861	1.107	.985	1.165	2.353	.576	.886
Asymp. Sig. (2-tailed)	.585	.475	.966	.448	.172	.287	.132	.000	.895	.412

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Correlations

	Laktat post HD	Komorbid
Laktat post HD		
Pearson Correlation	1	.423**
Sig. (2-tailed)		.009
N	37	37
Komorbid		
Pearson Correlation	.423**	1
Sig. (2-tailed)	.009	
N	37	37

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

T-Test

Group Statistics

	Komorbid	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Laktat post HD	tidak ada	15	1.327	.3863	.0997
	ada	22	1.759	.5152	.1098

Independent Samples Test

		Levene's Test for quality of Variance:		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Laktat post HD	Equal variance assumed	1.752	.194	-2.760	35	.009	-.4324	.1567	-.7505	-.1144
	Equal variance not assumed			-2.915	34.610	.006	-.4324	.1484	-.7337	-.1311

Crosstabs

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	25.592 ^a	16	.060
Likelihood Ratio	34.005	16	.005
Linear-by-Linear Association	6.435	1	.011
N of Valid Cases	37		

a. 34 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .41.

Lampiran 6 Uji korelasi bivariat Pearson

Correlations											
		Laktat post HD	BMI post HD	MAP post HD	Hb post HD	pH post HD	O2sat post HD	GDA post HD	Komorbid	GFR post HD	Anion gap post HD
Laktat post HD	Pearson Correlation	1	.162	.193	-.612**	.041	-.215	-.185	.423**	-.612**	.053
	Sig. (2-tailed)		.339	.253	.000	.810	.201	.274	.009	.000	.754
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
BMI post HD	Pearson Correlation	.162	1	.078	-.321	.414*	-.328*	-.082	-.179	-.179	.066
	Sig. (2-tailed)	.339		.648	.053	.011	.048	.629	.290	.289	.697
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
MAP post HD	Pearson Correlation	.193	.078	1	.039	-.064	-.422**	.080	-.032	-.115	-.104
	Sig. (2-tailed)	.253	.648		.821	.706	.009	.640	.853	.497	.541
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Hb post HD	Pearson Correlation	-.612**	-.321	.039	1	-.102	.269	.303	-.359*	.492**	-.213
	Sig. (2-tailed)	.000	.053	.821		.549	.107	.069	.029	.002	.205
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
pH post HD	Pearson Correlation	.041	.414*	-.064	-.102	1	-.090	-.262	-.112	-.237	-.046
	Sig. (2-tailed)	.810	.011	.706	.549		.596	.118	.508	.157	.787
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
O2sat post HD	Pearson Correlation	-.215	-.328*	-.422**	.269	-.090	1	-.084	-.010	.061	-.042
	Sig. (2-tailed)	.201	.048	.009	.107	.596		.622	.954	.718	.803
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
GDA post HD	Pearson Correlation	-.185	-.082	.080	.303	-.262	-.084	1	.166	.378*	-.358*
	Sig. (2-tailed)	.274	.629	.640	.069	.118	.622		.326	.021	.030
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Komorbid	Pearson Correlation	.423**	-.179	-.032	-.359*	-.112	-.010	.166	1	-.188	-.157
	Sig. (2-tailed)	.009	.290	.853	.029	.508	.954	.326		.266	.354
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
GFR post HD	Pearson Correlation	-.612**	-.179	-.115	.492**	-.237	.061	.378*	-.188	1	-.007
	Sig. (2-tailed)	.000	.289	.497	.002	.157	.718	.021	.266		.968
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Anion gap post HD	Pearson Correlation	.053	.066	-.104	-.213	-.046	-.042	-.358*	-.157	-.007	1
	Sig. (2-tailed)	.754	.697	.541	.205	.787	.803	.030	.354	.968	
	N	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Lampiran 7 Uji normalitas

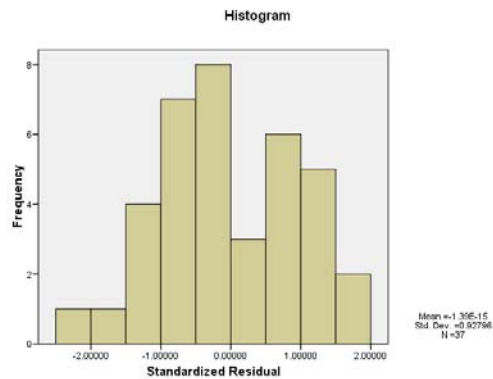
1. Residu berdistribusi normal

Tests of Normality

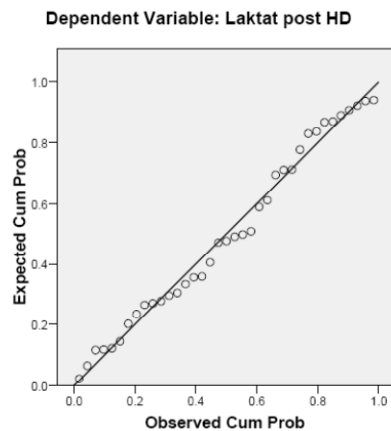
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Standardized Residual	.090	37	.200*	.970	37	.408

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



2. Korelasi variabel terikat dengan bebas bersifat linier



3. Uji autokorelasi

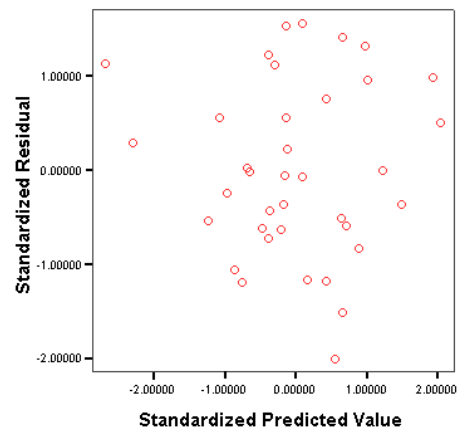
Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.759 ^a	.576	.474	.3691	1.606

a. Predictors: (Constant), GFR post HD, O2sat post HD, Komorbid, BMI post HD, MAP post HD, GDA post HD, Hb post HD

b. Dependent Variable: Laktat post HD

4. Uji heteroskedastisitas: Residu mempunyai varian yang konstan



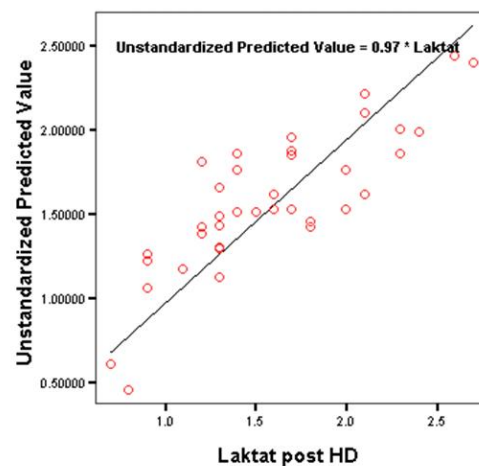
5. Syarat multikolinieritas

Coefficients^a

Model		Collinearity Statistics	
		Tolerance	VIF
1	BMI post HD	.738	1.356
	MAP post HD	.757	1.321
	Hb post HD	.492	2.032
	O2sat post HD	.658	1.519
	GDA post HD	.709	1.410
	Komorbid	.674	1.483
	GFR post HD	.654	1.530

a. Dependent Variable: Laktat post HD

6. Hubungan variabel terikat-bebas



Linear Regression through the Origin

7. Mean residu = 0

Descriptives				Statistic	Std. Error
Standardized Residual	Mean			.0000000	.15255580
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		-.3093975	
		Upper Bound		.3093975	
	5% Trimmed Mean			.0129273	
	Median			-.0600826	
	Variance			.861	
	Std. Deviation			.92796073	
	Minimum			-2.00293	
	Maximum			1.55680	
	Range			3.55973	
	Interquartile Range			1.47788	
	Skewness			.005	.388
	Kurtosis			-.789	.759

8. Hasil uji Anova

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6.835	13	.526	4.847	.000 ^a
	Residual	2.495	23	.108		
	Total	9.330	36			
2	Regression	6.830	12	.569	5.464	.000 ^b
	Residual	2.500	24	.104		
	Total	9.330	36			
3	Regression	6.814	11	.619	6.154	.000 ^c
	Residual	2.516	25	.101		
	Total	9.330	36			
4	Regression	6.788	10	.679	6.940	.000 ^d
	Residual	2.543	26	.098		
	Total	9.330	36			
5	Regression	6.760	9	.751	7.889	.000 ^e
	Residual	2.571	27	.095		
	Total	9.330	36			
6	Regression	6.715	8	.839	8.985	.000 ^f
	Residual	2.616	28	.093		
	Total	9.330	36			
7	Regression	6.643	7	.949	10.240	.000 ^g
	Residual	2.687	29	.093		
	Total	9.330	36			
8	Regression	6.508	6	1.085	11.531	.000 ^h
	Residual	2.822	30	.094		
	Total	9.330	36			
9	Regression	6.413	5	1.283	13.628	.000 ⁱ
	Residual	2.917	31	.094		
	Total	9.330	36			

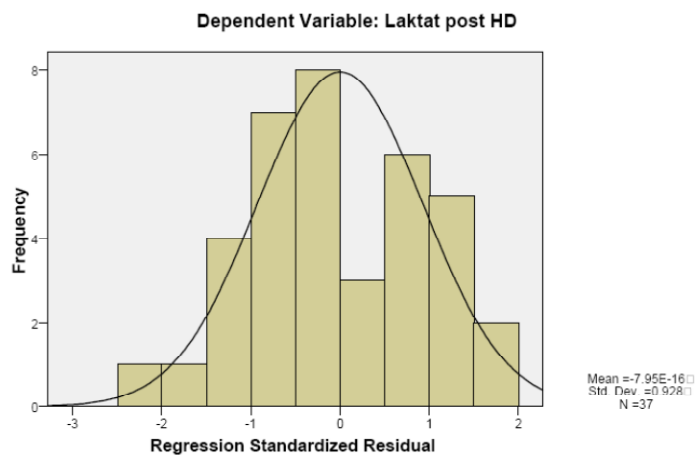
9. Syarat residu = 0

Residuals Statistics ^a					
	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	.455	2.444	1.584	.4221	37
Std. Predicted Value	-2.674	2.038	.000	1.000	37
Standard Error of Predicted Value	.070	.196	.120	.028	37
Adjusted Predicted Value	.216	2.406	1.567	.4388	37
Residual	-.6145	.4776	.0000	.2847	37
Std. Residual	-2.003	1.557	.000	.928	37
Stud. Residual	-2.139	1.723	.025	1.017	37
Deleted Residual	-.7009	.5853	.0170	.3441	37
Stud. Deleted Residual	-2.279	1.783	.026	1.038	37
Mahal. Distance	.918	13.766	4.865	2.870	37
Cook's Distance	.000	.247	.037	.055	37
Centered Leverage Value	.026	.382	.135	.080	37

a. Dependent Variable: Laktat post HD

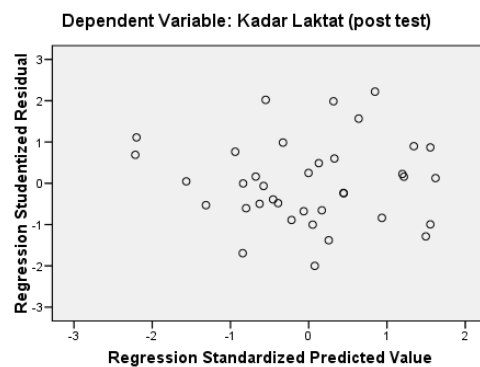
10. Residu berdistribusi normal

Histogram regression standardized residual distribution



11. Uji heteroskedastisitas

Scatterplot



Lampiran 8 Hasil uji regresi linier multiple (multivariate analysis)

Regression with entered method (including all variables)

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.762 ^a	.581	.441	.3806

a. Predictors: (Constant), Anion Gap post HD, e-GFR post HD, O2sat post HD, Penyakit penyerta, pH post HD, MAP post HD, BMI post HD, GDA post HD, Hb post HD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	5.419	9	.602	4.156	.002 ^a
	Residual	3.912	27	.145		
	Total	9.330	36			

a. Predictors: (Constant), Anion Gap post HD, e-GFR post HD, O2sat post HD, Penyakit penyerta, pH post HD, MAP post HD, BMI post HD, GDA post HD, Hb post HD

b. Dependent Variable: Laktat post HD

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	7.087	9.771		.725	.474
	BMI post HD	.007	.034	.034	.215	.831
	MAP post HD	.005	.005	.148	1.017	.318
	Hb post HD	-.150	.088	-.314	-1.703	.100
	pH post HD	-.552	1.267	-.064	-.435	.667
	O2sat post HD	-.005	.024	-.034	-.219	.828
	GDA post HD	7.92E-005	.002	.006	.035	.973
	Penyakit penyerta	.247	.157	.242	1.570	.128
	e-GFR post HD	-.052	.020	-.404	-2.543	.017
	Anion Gap post HD	.003	.013	.032	.227	.822

a. Dependent Variable: Laktat post HD

Regression with stepwise automatic regression model (including $p < 0,25$ only)

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Hb post HD	.	Stepwise (Criteria: Probabilit y-of- F-to-enter $\leq .050$, Probabilit y-of- F-to-remo ve $\geq .100$).
2	GFR post HD	.	Stepwise (Criteria: Probabilit y-of- F-to-enter $\leq .050$, Probabilit y-of- F-to-remo ve $\geq .100$).

a. Dependent Variable: Laktat post HD

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.612 ^a	.375	.357	.4081
2	.709 ^b	.502	.473	.3696

a. Predictors: (Constant), Hb post HD

b. Predictors: (Constant), Hb post HD, GFR post HD

ANOVA^c

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3.500	1	3.500	21.009	.000 ^a
	Residual	5.831	35	.167		
	Total	9.330	36			
2	Regression	4.685	2	2.343	17.148	.000 ^b
	Residual	4.645	34	.137		
	Total	9.330	36			

a. Predictors: (Constant), Hb post HD

b. Predictors: (Constant), Hb post HD, GFR post HD

c. Dependent Variable: Laktat post HD

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	3.909	.512		7.639	.000
	Hb post HD	-.292	.064	-.612	-4.584	.000
2	(Constant)	3.719	.468		7.946	.000
	Hb post HD	-.196	.066	-.411	-2.958	.006
	GFR post HD	-.053	.018	-.409	-2.946	.006

a. Dependent Variable: Laktat post HD

Excluded Variables^c

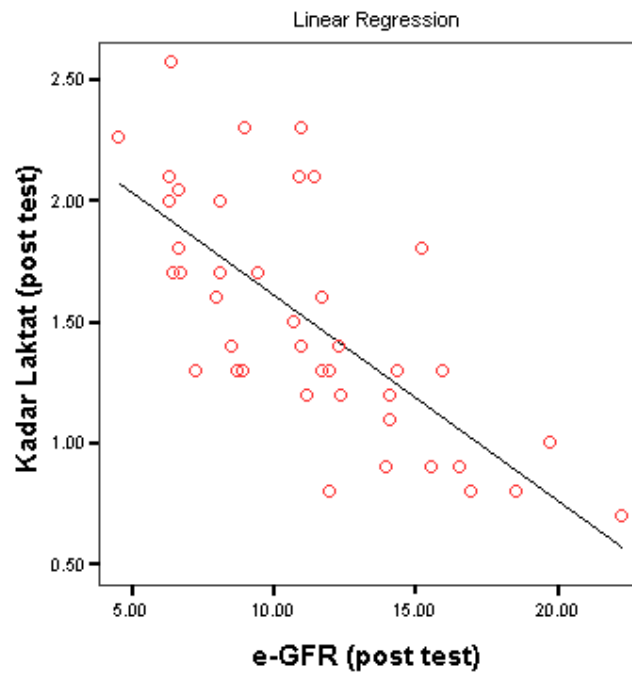
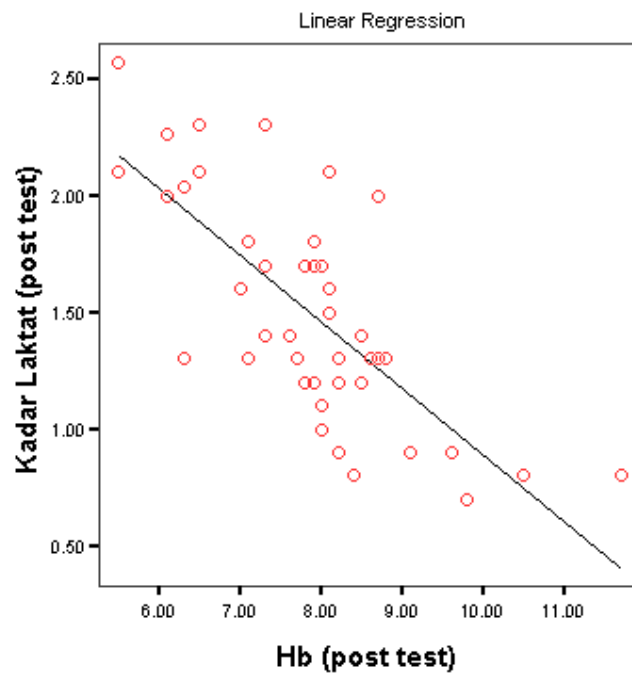
Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	BMI post HD	-.039 ^a	-.272	.787	-.047	.897
	MAP post HD	.217 ^a	1.660	.106	.274	.999
	O2sat post HD	-.054 ^a	-.385	.703	-.066	.927
	GDA post HD	.001 ^a	.005	.996	.001	.908
	Penyakit penyerta	.233 ^a	1.668	.105	.275	.871
	e-GFR post HD	-.409 ^a	-2.946	.006	-.451	.758
2	BMI post HD	-.049 ^b	-.376	.709	-.065	.896
	MAP post HD	.166 ^b	1.368	.181	.232	.975
	O2sat post HD	-.086 ^b	-.677	.503	-.117	.921
	GDA post HD	.112 ^b	.847	.403	.146	.839
	Penyakit penyerta	.228 ^b	1.815	.079	.301	.871

a. Predictors in the Model: (Constant), Hb post HD

b. Predictors in the Model: (Constant), Hb post HD, e-GFR post HD

c. Dependent Variable: Laktat post HD

Grafik Linieritas



Lampiran 9 Waktu penelitian dan perkiraan biaya

Tabel perkiraan waktu (time schedule) penelitian

<i>Kegiatan</i>	Okt '10	Nov '10	Des '10	Jan '11	Peb '11	Mar '11	Apr '11	Mei '11	Jun s/d Jul '11	Agust '11
Proposal	X									
Pengumpulan data		X	X	X	X	X	X	X		
Analisa data								X	X	
Penulisan laporan									X	
Presentasi										X

Tabel Rincian Anggaran

- Biaya alat kesehatan habis pakai : Rp. 5.00.000
- Laboratorium (DL, kimia darah) : Rp 1.500.000
- Pemeriksaan asam laktat : Rp. 3.500.000
- Pembelian ATK : Rp. 5.00.000
- Biaya cetak dan penggandaan : Rp. 5.00.000

Total biaya : Rp. 6.500.000